

特集：腎疾患と移行期医療

腎疾患と移行期医療

Overview : Pediatric to adult transition of care in kidney diseases

杉本圭相 竹村 司

Keisuke SUGIMOTO and Tsukasa TAKEMURA

はじめに

近年、周産期・小児期医療の進歩により多くの子どもたちが救命されてきた一方で、原疾患自体や合併症を持ちながら思春期・成人期を迎える患者、いわゆる young adults with special health care needs (YASHCN) は確実に増加している。現在、これらの患者には小児期医療においても成人期医療においても、必ずしも適切な医療を提供できておらず、彼らの病態、合併症の年齢変化や身体的・人格の成熟に即した医療を提供することが求められている^{1~3)}。

移行期医療における主な問題点としては、①成人期医療への移行に向けた患者教育、②成人診療科医師との連携、③小児科医と成人診療科医師との連携、④妊娠、出産、遺伝カウンセリングを含む生殖医療の蓄積、⑤知的障害、発達障害を有する患者への対応の5つがあげられる³⁾。

現在、小児腎疾患領域においても、小児特発性ネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome : NS) をはじめ、先天性腎尿路異常 (CAKUT)、IgA 腎症などの慢性糸球体腎炎、その他、さまざまな慢性腎臓病 (CKD) を有する患者が成人期に至る継続的な管理が必要となり、成人期医療への移行 (transition) が進められている。しかし、これらの患者は教育、就労、経済的な問題を抱え、成人期医療に転科 (transfer) したのちに治療中断や受診中断することも多いのが実情である。小児腎臓領域で成人移行支援が問題となった契機の一つは、腎移植患者の成人医療施設移動後の non-compliance であるといわれている⁴⁾。実際に、移植腎廃絶理由のうち、「患者自身による免疫抑制薬の中止」が約 10% を占め、決して無視できない⁵⁾。本邦 401 施設を対象とした移行医療のアンケート調査では、208 施設から回答が得られ、そのう

ち 20 歳以上の CKD 患者のいる施設は 146 施設 (70%) であった。二次アンケート調査で対象となった 3,138 人のうち、1,878 人 (60%) で移行医療支援がなされておらず、1,631 人が小児科での継続診療が行われていた⁶⁾。

現在、長期的療養が必要な「小児慢性疾患」の患者数は推定 7 万人超存在する。移行期医療が必要な患者は今後、年間 1,000 人ずつ増えるとみられている。小児慢性疾患の患者には、国や自治体の公費負担制度があるが、18~20 歳に達すると打ち切られ、医療費の自己負担が跳ね上がる。複数の専門科の医師の診察を受けることもあり、高額な費用負担も患者にとっては厳しい問題である。その解決は、1 個人や 1 施設の努力では不可能であるため、関連学会などによる支援と行政への働きかけが不可欠である。

本特集では、特に「ネフローゼ症候群と移行期医療」「先天性腎尿路異常と移行医療」「腎合併症を持つ発達障害・重症心身障害児と移行期医療」「移行期医療における腎臓内科医の取り組み」「移行期医療に対する学会と行政の役割」と題して、各項目の第一人者である先生方に執筆をお願いした。

ネフローゼ症候群、その他

小児特発性 NS はステロイド薬により 80~90% が寛解するステロイド感受性 NS (SSNS) であり、残り 10~20% がステロイド抵抗性 NS (SRNS) である。SSNS のほとんどは腎予後が良好であるが、その 40~50% が頻回再発型 NS (FRNS) となり、そのうちの約 70% がステロイド依存性 NS (SDNS) となる。FRNS や SDNS では、長期のステロイド薬投与に伴う種々の副作用が出現しやすい点からも、ステロイド薬の減量・中止を目的とした免疫抑制薬の使用頻度が増加し、このことは寛解期間の延長に大きく寄与している。

一方で、小児特発性NSに対する免疫抑制療法の中心がアルキル化剤を中心としていた1980年代には、思春期以降には自然治癒することが多い疾患であると考えられ、実際に成人期へ移行する割合は5~10%程度であった^{7,8)}。しかし、シクロスポリンなどが頻用されるようになった2000年代以降では、30~40%もの症例において再発が持続し成人期へ移行している^{9,10)}。また、進行性腎障害に関する調査研究の疫学・疾患登録分科会の調査結果によると、2年以上にわたってステロイド薬、免疫抑制薬などで治療を継続している長期治療依存型NSが、一次性NSの45%を占め、特に小児科領域でその傾向が強かったという報告がなされている(内科42% vs 小児科55%)¹¹⁾。さらに、SSNSの患者の転院についてのアンケート調査では、20歳以上でも小児科で経過観察している割合は36%であり、小児と成人におけるステロイド薬投与方法についても、成人診療科医師との話し合いや患者自身への説明が不足していることが明らかになった¹²⁾。

各論には含まれていないが、全身性エリテマトーデス(SLE)患者の50~70%が合併するループス腎炎を有する患者の多くは成人期以降も長期的医療と管理を要する。1970年代の本邦で実施された全国調査では、SLEの診断後1年で11.8%が死亡し、死因の1/3以上は腎不全であったが、現在では、免疫抑制薬や生物製剤の導入により腎炎を合併するSLE患者でも、10年生存率90%を期待できるようになった。その一方で、標準的な治療は今でも大量のステロイド薬や免疫抑制薬の投与であり、妊娠適齢期の女性に多い疾患として、小児期から成人期にわたる移行を含めたSLEの管理は重要である。

先天性腎尿路異常、腎合併症を持つ発達障害・重症心身障害児

本邦における小児腎移植対象患者の原疾患として、CAKUTは38.8%と最も頻度が高い¹³⁾。CAKUTが腎不全になる中央値は30~35歳程度と報告されている¹⁴⁾。ステージ3以上のCKDの原疾患の60%以上をCAKUTが占めている¹⁵⁾。そして、syndromic CAKUTといわれるさまざまな腎外症状を合併するCAKUT患者では、中等度以上の知的障害を合併することも少なくない。さらに末期腎不全に至るネフロン癆患者でも、知的障害や網膜病変などを合併する。

重度の肢体不自由と重度の知的障害とが重複した状態にある児を重症心身障害児といい、成人した重症心身障害児を含めて重症心身障害児(者)と呼ぶ。重症心身障害児の発

生率は人口1,000人当たり0.3人とされている¹⁶⁾。重症心身障害児の原疾患は、染色体異常症などの先天性疾患、周産期関連疾患、脳症、神経疾患、代謝疾患、そして血液疾患や心疾患の後遺症など多岐にわたる。重症心身障害児に合併する主な腎・泌尿器系合併症は尿路感染症、排尿障害、尿路結石、水腎症などであり、年齢が増すごとに増加傾向となる。さらに小児期に腎移植を要する原因疾患のなかで、今後、遺伝性疾患、先天性代謝異常症の割合は増加が予想される。これは、遺伝子診断の進展とそれに伴う遺伝性疾患に対する知見が増したことにより、今まで見逃されていた遺伝性疾患が正確に診断されるようになったためと考えられる。さらに、新生児マススクリーニングなどで早期発見・治療されるようになり、先天代謝異常症の患者の長期生存が可能となった。稀な疾患であるが、メチルマロン酸血症や原発性過シュウ酸尿症などの疾患には遠隔期合併症として腎不全を起こす患者も少なからず存在する。これまでメチルマロン酸血症に合併した腎不全に対する9例の腎移植の報告がされているが、長期予後やヘテロ保因者ドナーへの影響など不明な点が多く、症例の蓄積が必要である¹⁷⁾。

発達障害・重症心身障害児の移行期医療の問題点として、前述した一般的な医療体制上の問題に加え、診療対象が特に発達障害や重症心身障害児となると、ほとんどの内科医が慣れておらず、引き継ぎが困難となる。一方で、知的障害を伴う染色体異常がある場合、通常の医療ではなく、障害者医療を要するといった考え方が根強くあり、そのため、どの医師でも診られるはずの患者に対し、医療者側に不安が生じ、診療自体が拒否されるケースもあるとされる¹⁸⁾。実際に、知的レベルは移行医療を行ううえで重要な課題となる。IQ 70~85は境界領域知能とされ、環境次第では自立/自律して社会生活ができると考えられる限界であり、これ以下の場合、一般的に考えられる移行医療には家族(親)の十分な支援を必要とする¹⁹⁾。また、てんかんや原疾患に伴う痙攣に対し、抗てんかん薬などを含む多くの薬剤を内服している患者も少なくない。さらに、人工呼吸器や胃瘻などの管理もあるため、移行期医療では総合的な診療が不可欠となる。また、患者側からは、長年慣れている医師の診療を望む意見も多い。

発達障害を持った患者が成人期を迎えた場合のCKDの有病率は約15%であり、一般的な有病率と差はなかった。しかし、発達障害患者では、CKDの増悪因子である高脂血症、肥満、甲状腺機能低下症などの合併リスクが高いことから、末期腎不全に至る確率が高くなる^{20~22)}。また、ダウ

ン症候群では高血圧のリスクは高くないが、肥満、高尿酸血症、および痛風の合併頻度は高く、腎障害の原因となりうる。69例のダウン症候群患者を対象とした横断研究では、約5%が腎不全に至っていた²³⁾。

さらに、CKDにて加療された母体から出生した患者における脳性麻痺、かつ・あるいは知的障害の合併率はCKDの合併のない母体から出生した患者に比し7.2倍であったと報告されており、妊娠・分娩期のみ注意を喚起するだけでは十分ではないことも示唆している²⁴⁾。

成人期医療へいかに移行するか

成人期医療を適切に提供できるかどうかにかかわる問題として、患者自身の自律性と疾患に対する理解度があげられる。実際に、移行支援プログラムの基本的な考え方として、1)患者が自分の健康状態を自ら説明できる。2)患者が自ら受診し、健康状態を説明し、服薬を自己管理できる。3)妊娠への影響や避妊を含めた性的問題を話し合うことができる。4)さまざまな不安や危惧を周囲の人に伝え、支援を求めることができる。5)自らの能力と適性にあった就業形態の計画を立てられる。6)生活上の制限や注意事項、趣味などを含めたライフスタイルを話し合うことができる、とされている²⁾。

乳児期、小児期に発症することが多いCAKUT、NSなどを含む多くの腎疾患では、主治医と家族(親)によって治療方針が決定される。持続携行式腹膜透析(CAPD)導入となった慢性腎不全例も、腎移植までは家族(親)が中心となった在宅・入院医療となることも影響し、同世代の成人に比し、社会経験も少なく、自律性に乏しく、主治医や親への依存度が高い。一方で、成人診療科医師は多くの小児慢性特定疾患には不慣れなことに加え、前述した特徴を持つYASHCNやその家族(親)に戸惑うことも多い。さらに重要な点として、成人期医療は小児期医療とは異なる体制をとる。つまり、総合診療科的な側面を持つ小児科医療に比し、現在の成人期医療は専門が細分化されており、多診療科にわたることが少なくなく、こういった両者の違いを事前に理解しておく必要がある²⁵⁾。

おわりに

移行とは一連の過程にすぎず、成人診療科への転科はあくまでその一部である。小児科医は手放してしまうのではなく、20代は併科しながらも診療の核となり、医学的・社

会心理的・教育的・職業的必要性について配慮した総合的な行動計画のもと、成人診療科医師につなげていく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Davis AM, Brown RF, Taylor JL, Epstein RA, McPheeters ML. Transition care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2014; 134: 900-908.
2. 石崎優子(編). 成人移行期小児慢性特定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研究. 2012.
3. 横谷 進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口 雅, 南 砂, 八尾厚史. 移行期の患者に関するワーキンググループ. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会 HP. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/ikouki2013_12.pdf
4. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 469-472.
5. 服部元史, 他. 日本小児腎移植臨床統計小委員会報告. 日臨腎移植会誌 2016; 4: 301-312.
6. Hattori M, Iwano M, Sako M, Honda M, Okada H, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Maruyama S, Mastuo S. Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services: a nationwide survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 918-925
7. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 16: 368-370.
8. Wynn SR, Stickler GB, Burke EC. Long-term prognosis for children with nephrotic syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27: 63-68.
9. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 550-557.
10. Rütth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr* 2005; 147: 202-207.
11. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：進行性腎障害に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書, 研究代表者：松尾清一, 平成25年4月, 2013: 73.
12. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-

- sensitive nephrotic syndrome (SSNS) : a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 939-943.
13. 服部元史, 他. 本邦小児腎移植の臨床的背景と移植成績. *移植* 2016 ; 51 : 452-463.
 14. Wuhl E, et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 67-74.
 15. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M ; Pediatric CKD Study Group ; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children : results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2345-2355.
 16. 岡田喜篤. 重症心身障害児の歴史. 重症心身障害児へのアプローチとトータルケア. *小児看護* 2001 ; 24 : 1082-1089.
 17. 西山 慶. 小児腎移植の新たな問題 -rare disease にいかに対応するか-. *日小児腎不全会誌* 2018 ; 38 : 45-50.
 18. 長谷川知子. 染色体異常症における成人期へのトランジション-ダウン症をモデルとして-小児慢性疾患の成人期へのトランジションを考える. *外来小児科* 2015 ; 18 : 346-351.
 19. 上村 治. 思春期の移行支援としての患者教育. *日小児腎不全会誌* 2015 ; 35 : 12-16.
 20. de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Evenhuis HM, Echteld MA. Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2012 ; 33 : 398-405.
 21. de Winter CF, Echteld MA, Evenhuis HM. Chronic kidney disease in older people with intellectual disability : Results of the HA-ID study. *Res Dev Disabil* 2014 ; 35 : 726-732.
 22. de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Evenhuis HM, Echteld MA. Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2012 ; 33 : 398-405.
 23. Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J.. Renal involvement in Down syndrome. *Pediatric Nephrology* 2005 ; 20 : 614-617.
 24. Tsuchiyama F, Makino Y, Hirasawa K, Nagata S, Matsui H. Cerebral palsy and intellectual disability in the children of women with chronic kidney disease. *Pediatr Neurol* 2017 ; 73 : 71-77.
 25. 久保田 亘, 本田雅敬. 小児腎疾患患者におけるトランジションの現状と課題-小児慢性疾患の成人期へのトランジションを考える. *外来小児科* 2015 ; 18 : 313-317.