

特集：腎疾患と移行期医療

先天性腎尿路異常と移行医療

Transition of adolescent and young adult patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract from pediatric to adult renal services

服部元史

Motoshi HATTORI

はじめに

小児期に発症した慢性疾患患者の成人医療への移行 (transition) が国内外で注目されている。2002年に米国小児科学会/米国家家庭医学会/米国内科専門医会-米国内科学会より、移行医療に関する提言が報告され¹⁾、わが国では、2014年1月に日本小児科学会から「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」が公表された²⁾。

腎臓病領域では、2011年に、国際腎臓学会と国際小児腎臓学会より、慢性腎臓病(CKD)患者の移行医療に関するステートメントが報告され、各国の実情に応じた移行医療の実践が求められていた³⁾。そこで、2014年5月より、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)の難治性腎疾患に関する調査研究(研究代表者：松尾清一、丸山彰一)の主要研究項目の一つとして移行医療の問題が取り上げられ、移行医療の啓発⁴⁾、実態調査⁵⁾、そしてガイドライン作成⁶⁾が進められてきた。

実態調査では、多種多様な小児腎泌尿器疾患が成人期になっても小児医療サイドでフォローアップされており(非転科群)、また一方では、成人医療サイドへ引き継がれていた(転科群)。両群ともに頻度が高い疾患は、IgA腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、先天性腎尿路異常(congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT)であった⁵⁾。

CAKUTは、腎尿路の形態異常を先天的に有する症例群を包括した概念であり、腎形成異常、尿路通過障害、膀胱尿管逆流(VUR)、重複尿管などが含まれる⁷⁾。CAKUTは小児期のCKDの原因疾患として頻度は高く重要ではあるが、後述するように、実は成人領域でもその認識と理解、そし

てこれらに基づいた治療・管理が必要(移行医療が必要)な疾患である。

本稿では、移行医療にかかわる多職種の関係者が共有しておくべきCAKUTに関するいくつかの事項について概説する。

成人期になってからの腎代替療法の導入

CAKUTは、本邦小児末期腎不全患者の原因疾患のうち39.8%を占め、最多である⁸⁾。また、わが国における透析導入前のCKDステージ3~5の小児の全国調査によると、全症例の68.3%がCAKUTであったことから、末期腎不全の予備軍としてのCAKUTの重要性が明らかにされている⁹⁾。

一方、蛋白尿(尿蛋白クレアチニン比が2.0 g/g・Cr以上)を有する思春期以降のCAKUT症例では、末期腎不全進行のリスクが高いことが示されている¹⁰⁾。思春期以降に腎機能が悪化することは、イギリス¹¹⁾やイタリア¹²⁾からの報告でも示されている。CAKUTのうち、腎のサイズが小さいあるいは単腎の症例に絞ると、これら小児例を30歳まで追跡調査したところ、30歳までに18.6%が末期腎不全に至った¹²⁾。本報告で特記すべき事項は、1) 思春期以降に腎機能が低下した症例が多かったこと、そして、2) 単腎症例の腎機能予後が予想以上に悪かったことである。1)の事項に関しては、思春期以降のフォローアップがきわめて重要で、小児科から内科へのスムーズな移行(transition)が鍵となる¹³⁾。2)の事項に関しては、CAKUTのなかの単腎症は、ネフロン形成の低形成・異形成を伴っている可能性があることをよく理解してフォローアップする必要がある、同様な事項はオランダからも報告されている¹⁴⁾。

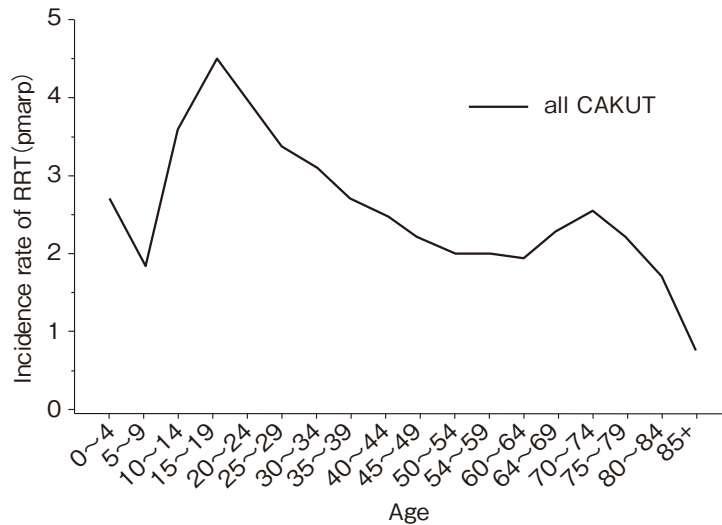


図 年齢別にみた腎代替療法(RRT)開始患者の発生率：欧州のレジストリーの報告
pmarp：per million age-related population (文献 15 より引用, 改変)

欧州のレジストリー (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry) を解析した最近の報告によれば, CAKUT 症例の腎代替療法開始年齢 (中央値) は 31 歳であった¹⁵⁾。腎代替療法開始患者の発生率を暦年齢ごとにみても, 0~4 歳にピークはあるものの, 5~9 歳では発生率は減少, その後 10 歳以降 (思春期) で増加, 15~19 歳に最大のピークを認めた。注目すべきは 20 歳以降 (成人期) でも発生率は小児期より高いことである (図)¹⁵⁾。成人期には CAKUT 以外の原因で末期腎不全に至る症例が圧倒的に多いことから, 成人の末期腎不全の原因疾患として CAKUT はあまり認識されていないのが現状かと思われる。しかしながら, CAKUT 症例が末期腎不全に至るのは小児期よりも成人期のほうが多いことを知ったうえで, CAKUT 症例の移行医療を進める必要がある。

腎外症状 (syndromic CAKUT) と遺伝子解析

CAKUT は, 腎尿路の単独異常の場合 (non syndromic CAKUT) と複数の臓器異常を伴う場合 (syndromic CAKUT) に分けられる。CAKUT の正確な原因は不明であるが, 腎発生に関与する転写因子をはじめとする遺伝子群の異常 (染色体異常を含む), エピジェネティクスの異常, 環境要因 (母体の糖尿病罹患や母体妊娠中の RAS 阻害薬服用など) などが考えられている。

現在, CAKUT の原因遺伝子は約 40 種類が知られてい

る¹⁶⁾。CAKUT 患者を対象とした大規模な遺伝子解析研究では, 既知の原因遺伝子で説明できる例は 10% 前後と決して多くはない^{17,18)}。しかし syndromic CAKUT の場合は原因遺伝子が明らかになる場合が多く, 腎外症状についての詳細な検討が遺伝子診断に結びつく可能性がある。一方, 浸透率は, 遺伝子や症状によってさまざまであるため, syndromic CAKUT の原因遺伝子変異を認めた場合でも腎尿路異常のみの表現型を呈していることがある。また腎外症状が軽微なために, 遺伝子診断の結果を受けて腎外症状に気づく場合や, 経過フォローアップ中に少しずつ明らかとなる場合がある。このように CAKUT 患者の移行医療においては, 腎外症状に注意を払うことと原因遺伝子を同定することは双方向的に重要である。なお, 表 1 に CAKUT を合併する症候群, 原因遺伝子, 腎外症状の一覧を示した¹⁹⁾。

HNF1B (hepatocyte nuclear factor 1B) 遺伝子異常

HNF1B は, CAKUT の原因遺伝子としては PAX2 とともに最も頻度が高く, CAKUT の原因遺伝子として遭遇することが比較的多い。本稿では, HNF1B 遺伝子異常について紹介する。

HNF1B はホメオボックス遺伝子スーパーファミリーに属する転写因子であり, さまざまな臓器の発生にかかわっている。遺伝子変異については, 最初に MODY (若年発症成人型糖尿病) 5 の原因として報告された²⁰⁾。その後, MODY5 症例に CAKUT を合併する報告が相次ぎ, renal

表1 CAKUTを合併する主な症候群

症候群	原因遺伝子	腎外症状
BOR(鰓耳腎)症候群	<i>EYA1, SIX1</i>	難聴, 耳瘻孔, 耳介異常
CHARGE 症候群	<i>CHD7</i>	難聴, 知的障害, コロボーマ, 先天性心疾患, 食道閉鎖
HDR 症候群	<i>GATA3</i>	難聴, 副甲状腺機能低下症, 女性生殖器異常
Townes-Brocks 症候群	<i>SALL1</i>	難聴, 先天性心疾患, 鎖肛
Renal coloboma 症候群	<i>PAX2</i>	コロボーマ
Alagille 症候群	<i>JAG1, NOTCH2</i>	肝内胆管低形成, 特徴的顔貌, 椎骨異常, 肺動脈狭窄
Renal cyst and diabetes 症候群	<i>HNF1B</i>	MODY5, 膵臓低形成, 無症候性肝酵素上昇, 女性生殖器異常
Kallmann 症候群	<i>KAL1, FGFR1</i>	難聴, てんかん, 眼球運動異常, 嗅覚異常
Kabuki 症候群	<i>KMT2D, KDM6A</i>	知的障害, 先天性心疾患, 低身長, 下眼瞼外反

表2 HNF1Bスコア：合計8点以上で遺伝子解析が勧められる

症状		点数	
家族歴		2	
胎児期腎形態異常		2	
腎尿路	左腎	腎エコー輝度上昇	4
		嚢胞	4
		低形成	2
		MCDK	2
		尿路異常	1
		片腎	1
	右腎	腎エコー輝度上昇	4
		嚢胞	4
		低形成	2
		MCDK	2
		尿路異常	1
		片腎	1
	電解質・尿酸異常	低マグネシウム血症	2
低カリウム血症		1	
若年発症高尿酸血症		2	
腎病理	オリゴメガネフロニアまたは糸球体嚢胞	1	
膵臓	MODY または膵臓形態異常または膵臓外分泌機能異常	4	
生殖器異常	重複子宮, 単角子宮, 膣閉鎖, 精巣上体嚢胞, 輸精管欠損	4	
肝臓	無症候性肝酵素上昇	2	

cyst and diabetes (RCAD) 症候群として注目されるようになった(表1)。

さらに, *HNF1B* 遺伝子異常の症例が蓄積されたことで, CAKUT と糖尿病以外の症状を呈することも明らかとなり, 最近では, “*HNF1B*-associated renal and extra-renal disease – an expanding clinical spectrum” として報告され, 腎尿路異

常や糖尿病のほかに, 肝症状(無症候性肝トランスアミナーゼ上昇), 女性生殖器異常(双角子宮や重複子宮など), 電解質異常(低マグネシウム血症), 高尿酸血症などが *HNF1B* 遺伝子異常に伴う代表的な腎外症状としてまとめられている²¹⁾。また, CAKUT 患者のなかで *HNF1B* 遺伝子異常をスクリーニングする患者の選択基準として,

HNF1B スコアが報告されている(表 2)²²⁾。実際、CAKUT を原因疾患として生体腎移植を受け、移植後発症糖尿病を合併(当時は、ステロイドパルス療法とタクロリムスによるものと考えられていた)、その後、しばらくしてから無症候性肝トランスアミナーゼ上昇を繰り返し認めたことから HNF1B 遺伝子異常を疑い、同遺伝子異常を同定した症例を経験している²³⁾。

女性生殖器の異常

1932 年に Collins が記載した「Congenital unilateral renal agenesis」の中に 231 例の女性片腎患者のうち約 90% が何らかの生殖器奇形を有していたことが記載されている。表現型は単角子宮(26%)、双角子宮(22%)の順に多かった。この論文は、1851 年から 1931 年までの論文をまとめた総説であり、19 世紀半ばには、腎臓と女性生殖器の形態異常が合併することが知られていたことがわかる²⁴⁾。

1953 年の「Concomitant Malformations : The frequent, simultaneous occurrence of congenital malformations of the reproductive and urinary tracts」では、非対称性の女性生殖器異常は患側と同側の腎臓の異常を高率に合併することが指摘されている。本論文中には、腎臓と女性生殖器の形態異常は合併しうるのでどちらか一方の異常を疑った場合は、他方の形態異常も調べることの重要性が記載されている²⁵⁾。

このように古くから、腎臓と女性生殖器の形態異常が合併しやすいことが臨床的に知られてきた。

臨床では、女性で単腎の場合には、内性器異常(双角子宮、中隔子宮、重複子宮などの子宮形態異常や重複陰、片側陰閉鎖)を合併して、OHVIRA 症候群(obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly)を呈している可能性を考えておく必要がある²⁶⁾。症状としては、思春期の急性腹症(陰閉鎖による月経血の貯留が原因)、月経困難、性交時痛、不妊などであり、CAKUT 症例の移行医療において認識しておくべき事項の一つである。

低形成・異形成腎と水分・ナトリウム補充

CAKUT の診療に関するガイドラインとしては、「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班により、「低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン」が 2016 年に発行されている²⁷⁾。疫

学、症状・診断、低形成・異形成腎の管理法について記載されているが、そのなかで、「多尿を伴う CAKUT(特に低形成・異形成腎)では、水分・ナトリウム補充が腎機能障害の進行抑制の可能性がある」とされている²⁷⁾。この点は成人診療科では馴染みが薄いかと思われ紹介した。

膀胱尿管逆流(VUR)と妊娠

VUR の既往がある場合、妊娠中に尿路感染症を発症するリスクは高く(コントロール群 6% に対して、VUR の既往がある例では 38%)、さらに VUR に伴う腎瘢痕を有する症例では、妊娠高血圧や蛋白尿を発症する頻度が高い(それぞれ 31~41%、10~14%)²⁸⁾。そのため、VUR の既往がある女性は移行医療の対象となり、医療関係者のみならず患者本人への情報提供が大切である。

小児科医が継続的に診療にかかわるのが望ましい CAKUT

「思春期・青年期の患者のための CKD 診療ガイド」⁶⁾のなかで、「CQ2 : 思春期・青年期の CKD 患者において、小児科医が継続的に診療にかかわるほうが望ましい疾患はあるか?」に関する解説では、CAKUT の患者で閉塞性あるいは複雑尿路異常を合併し、泌尿器科医と連携しながら治療計画を立てていく必要がある場合をそのような疾患の一つとして提示している。さらに、上述したような多発異常を伴う syndromic CAKUT では、泌尿器科、小児外科、心臓外科、眼科、耳鼻科、脳外科、歯科などの複数の診療科との連携が必要となるため、必要に応じて小児科医がまとめ役として継続的に診療にかかわるのが望ましい場合もあると記述されている。

おわりに

CAKUT の診断と治療は、胎児期・新生児期から始まり、その後、乳児期、幼児期、学童期、そして思春期、成人期へとつながる。このうち、思春期から成人期にかけての適正かつ継続的なフォローアップはきわめて重要で、成人医療へのスムーズな移行(transition)が CAKUT 診療の鍵となることを改めて強調したい。

また移行医療を成功させるためには、小児医療サイドと成人医療サイドの相互理解と協調、そして社会制度や支援体制の更なる整備が必要不可欠である。

謝 辞

本研究は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)「難治性腎疾患に関する調査研究」の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics* 2002 ; 110 : 1304-1306.
- 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. 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. *日児誌* 2014 ; 118 : 98-106.
- Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF. Transition from pediatric to adult renal services : a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011 ; 80 : 704-707.
- 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. 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—. *日腎会誌* 2015 ; 57 : 789-803.および日児腎誌 2015 ; 28 : 209.
- 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, Matsuo 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.
- 日本腎臓学会, 日本小児腎臓病学会(監), 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. *日腎会誌* 2016 ; 58 : 1095-1233.
- Pope JC, Brock JW, Adams MC, Stephens D, Ichikawa I. How they begin and how they end : Classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2018-2028.
- Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotho Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children : a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 933-938.
- Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children : results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 2345-2355.
- Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease : results of a nationwide prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 2014 ; 29 : 878-884.
- Celedon CG, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1014-1020.
- Sanna-Chrchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G, Degli Innocenti ML, Somenzi D, Trivelli A, Caridi G, Izzi C, Scolari F, Mattioli G, Allegri L, Ghiggeri GM. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 528-533.
- Chevalier RL. When is one kidney not enough? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 475-477.
- Westland R, Schreuder MF, Bokenkamp A, Spreuwenberg MD, van Wijk JAE. Renal injury in children with solitary functioning kidney—the KIMONO study. *Nephrol Dial Trnsplant* 2011 ; 26 : 1533-1541.
- Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wannner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc* 2013 ; 8 : 67-74.
- Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EM, Giles RH, Knoers NV. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 720-731.
- Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskienė A, Mir S, Montini G, Peco-Antic A, Wühl E, Zurowska AM, Mehls O, Antignac C, Schaefer F, Salomon R. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia : results of the ESCAPE study. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2864-2870.
- Hwang DY, Dworschak GC, Kohl S, Saisawat P, Vivante A, Hilger AC, Reutter HM, Soliman NA, Bogdanovic R, Kehinde EO, Tasic V, Hildebrandt F. Mutations in 12 known dominant disease-causing genes clarify many congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1429-1433.
- Vivante A, Kohl S, Hwang DY, Dworschak GC, Hildebrandt F. Single-gene causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 695-704.
- Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 384-385.
- Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding

- clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; 11 : 102-112.
22. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, Prouheze C, Garnier A, Casemayou A, Huart A, Schanstra JP, Calvas P, Decramer S, Chauveau D. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 1007-1015.
 23. Kanda S, Morisada N, Kaneko N, Yabuuchi T, Nawashiro Y, Tada N, Nishiyama K, Miyai T, Sugawara N, Ishizuka K, Chikamoto H, Akioka Y, Iijima K, Hattori M. New-onset diabetes after renal transplantation in a patient with a novel HNF1B mutation. *Pediatr Transplant* 2016 ; 20 : 467-471.
 24. Collins DC. Congenital Unilateral Renal Agenesis. *Ann Surg* 1932 ; 95 : 715-726.
 25. Woolf RB, Allen WM. Concomitant malformations ; the frequent, simultaneous occurrence of congenital malformations of the reproductive and urinary tracts. *Obstet Gynecol* 1953 ; 2 : 236-265.
 26. 神田祥一郎, 服部元史. 先天性腎尿路生殖器症候群. 発達腎研究会誌 2017 ; 25 : 21-25.
 27. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班編. 低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常(CAKUT)の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン. 東京：診断と治療社, 2016.
 28. 日本小児泌尿器科学会(編). 小児膀胱尿管逆流(VUR)診療手引き 2016. 日小児泌会誌 2016 ; 25 : 47-122.