

3 小児腎疾患の現状と展望

池住 洋平

新潟大学医歯学総合病院小児科

Current States and Perspectives in Pediatric Kidney Diseases

Yohei IKEZUMI

*Department of Pediatrics,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

Abstract

Since the establishment of a school screening system for the detection of urinary abnormality, the prognosis of children with chronic glomerulonephritis has been significantly improved. However, the number of patients with chronic renal failure results from congenital or inherited kidney diseases or abnormalities of urinary tract have not changed. The development of new therapeutic methods for kidney diseases has also contributed to control the disease progression. However, intensive treatments using corticosteroids often cause severe side effects such as Cushing syndrome, infection, osteoporosis and short stature, which are highly effect on the QOL of children. Renal injuries caused by direct or indirect effects of immunosuppressants, which are frequently used for the treatment of steroid - dependent nephritic syndrome, is another issue bringing up recently. In this report, some of these recent problems come into the management of children with kidney diseases are reviewed.

Key words: Urine screening system at school, Renal failure, Chronic glomerulonephritis, Steroid - dependent nephrotic syndrome, Side effects

小児慢性腎不全の現状と展望

わが国では年間約3万人の慢性腎不全患者が新規に人工透析を導入され、2003年時には人工透析を行われている患者総数は23万7710人に及ぶ。その新規導入患者数は依然として毎年増加傾向にある。このような新規透析導入患者の原疾患の内訳をみると、年々糖尿病性腎症患者が増加し、1998年にそれまで原疾患の1位を占めていた慢

性糸球体腎炎を超えている。

小児についてみると、わが国では1974年から全国規模の学校検尿が開始され、1979年頃より慢性糸球体腎炎から末期腎不全に至る小児の数が減少、さらに開始10年後の1984年以降は14才以下の新規透析導入患者数は年間60～70人で安定している。成人を含めた年齢層別に慢性糸球体腎炎からの透析導入患者数をみると、患者数のピークは1983年には約50歳であったものが、1994年

Reprint requests to: Yohei IKEZUMI
Department of Pediatrics
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-757 Asahimachi - dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学医歯学総合病院小児科 池住 洋平

表1 新潟県の小児腎移植患者の原疾患内訳

原疾患	人	合計(人)	合計(%)
先天性・遺伝性疾患			
低形成腎	10		
若年性ネフロン癆	6		
アルポート症候群	3		
腎尿路奇形(逆流性腎症を含む)	4		
先天性ネフローゼ	2	29	72.5
多発性嚢胞腎	2		
超低出生体重児	1		
Collagenofibrotic nephropathy	1		
9 番染色体異常	1		
原発性・続発性糸球体腎炎			
巣状糸球体硬化症	2		
IgA 腎症	2		
急速進行性腎炎	3	10	25
紫斑病性腎炎	2		
非 IgA メサンギウム増殖性糸球体腎炎	1		
ネフローゼ症候群(原因不明)	1	1	2.5
合計	40	40	100

には約 65 歳と高年齢化しており、これは若年齢層の慢性糸球体腎炎患者数が減少していることを示している。また、小児期に人工透析に新規導入される患者数は米国でわが国の約 4 倍存在するとされ、唯一わが国で実施されている学校検尿制度が成果を挙げていることを示す一例といえる。

一方、年間 60 ～ 70 人というわが国の小児期新規透析導入患者数は固定化しており、学校検尿制度の普及にも関わらずいまだに改善傾向がみられない。小児慢性腎不全患者の原疾患内訳をみると、1986 年に行われた全国調査では原発性または続発性糸球体腎炎が約 54 % 占めており、次いで嚢胞・遺伝性・先天性腎尿路疾患が 22 % であったのに対し、1998, 99 年に行われた調査ではその比率が逆転し、嚢胞・遺伝性・先天性腎尿路疾患が 44.4 %, 次いで糸球体腎炎 36.2 % であった。わが国の慢性糸球体腎炎からの腎不全患者は、特に若年層では減少していることから、小児期慢性腎不

全患者にみられるこのような原疾患の変化は、先天性の腎尿路系疾患の患者数が増加あるいは変化していないことを意味する。新潟県における小児腎移植患者 40 例の原疾患内訳をみると先天性・遺伝性疾患が 72.5 % と糸球体腎炎の 25 % を大きく上回り、全国調査の結果と同様の傾向が認められた(表 1)。近年、未熟児の救命率の向上や胎児期超音波検査の普及により、先天性腎尿路疾患が発見される機会は増加している。しかし、こうした患児の診療体制は必ずしも確立しておらず、腎尿路系異常が見逃される症例や、早期に発見された場合でも現在の医療技術では腎機能を救えない症例も多く、こうしたことが小児期末期腎不全患者数を減らすことができない要因となっていると考えられる。

現在、腎尿路系の先天的な異常の早期発見を目的として、乳児健診時の超音波検査の導入などの対策が検討されているが、全国規模で実施するた

めには人員確保や費用、手間の問題から現実化が困難であり、今後の課題として残されている。

小児慢性糸球体腎炎の現状と展望

前述したように、わが国では学校検尿の普及とともに小児期に発見される慢性糸球体腎炎からの腎不全移行患者数は減少傾向にある。しかし、治療についてはこれまで各施設独自の方法に委ねられており、わが国で統一した治療法は確立していないのが現状である。

近年、わが国で最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であるIgA腎症の治療法を確立する目的で、吉川らを中心とするグループで構成される小児IgA治療研究会が発足され、現在厚生労働省科学研究事業の一環として全国多施設合同の治療試験が実施され成果をあげつつある。ここで提唱されている、びまん性メサングウム増殖を示す中等症以上のIgA腎症に対する治療プロトコルは副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬（アザチオプリンもしくはミゾリビン）・抗血小板薬（ジピリダモール）・抗凝固薬（ヘパリン・ワーファリン）の4剤を併用するものでカクテル療法とよばれる。このプロトコルでは、ステロイドの使用法としてプレドニゾロン 2 mg/kg（最大 80mg 4週間連日）、その後同量を4週間隔日、1.5 mg/kg 4週間隔日、さらに1.0 mg/kg 隔日に減量し21ヶ月維持するとしている。これにアザチオプリンまたはミゾリビンなどの免疫抑制薬と抗血小板薬、抗凝固薬を併用し、計2年間の治療が行われる。治療開始後12年までの治療成績を比較すると、抗血小板薬・抗凝固薬のみの治療を行った群では約30%の症例が末期腎不全となったのに対して、カクテル治療群では腎不全に至った患者は認められず、非常に良好な結果が得られている¹⁾。これまでの当科におけるステロイドの使用法はプレドニゾロン 1.0mg/kg 連日で開始し、次に同量隔日、さらに0.75mg/kg 4週間隔日、その後0.5mg/kg 隔日として1～2年間を維持するが、経過が良好であれば2年以内にさらに減量を図ってきた。使用するステロイドの総量はIgA小児治療研究班

プロトコルの半量以下となるが、学童期に発見されることが多い本症患者の治療に際して、特に思春期前の症例では成長障害や体型の変化など、ステロイド副作用の出現に配慮したものである。当科でIgA腎症と診断された小児のうち、10歳以前に治療を開始された17例について、治療前後の身長および体重について検討した結果では、身長は 129.8 ± 14.9 ($+0.12 \pm 0.96SD$) から 139.4 ± 13.4 cm ($-0.13 \pm 0.86SD$) と全国平均と比較したSD値は有意に低下していた。一方体重については 30.1 ± 11.7 kg ($+3.2 \pm 16.1\%$) から 39.1 ± 14.6 kg ($+11.7 \pm 21.6$) へとSD値の有意な増加が認められた(図1)。したがって、IgA腎症研究班プロトコルに従えばステロイドの影響はさらに大きくなることが予想される。しかし、カクテル療法による治療成績が良好であることもまた事実であり、今後はこのような新しい治療法を土台として、小児のQOLを最大限に考慮したさらに綿密な治療プロトコルの作成が必要といえる。

小児ネフローゼ症候群の現状と展望

小児期にみられるネフローゼ症候群の9割はステロイド反応性であり、予後良好と考えられている。しかし、その再発頻度は高く約7割に再発が認められる。さらにその2割の症例でステロイドの減量または中止とともに再発をみるいわゆるステロイド依存性となり、このような症例では経過とともにステロイドの累積使用量が増えるためにその副作用が問題となる。ステロイド依存性ネフローゼ例の治療に各種免疫抑制薬がステロイドの減量、中止を図る目的で使用されている。最近では、特に再発抑制効果の強いシクロスポリンがステロイドに代わる第一選択薬として用いられるようになってきている。本剤を使用することにより、頻回再発症例の9割近い症例で再発抑制やステロイドの離脱が可能となった。しかし、本剤を2年以上連続して使用した場合に腎障害（シクロスポリン腎症）の頻度が増加することが知られ、使用開始後2年経過した時点で腎生検による組織評価を

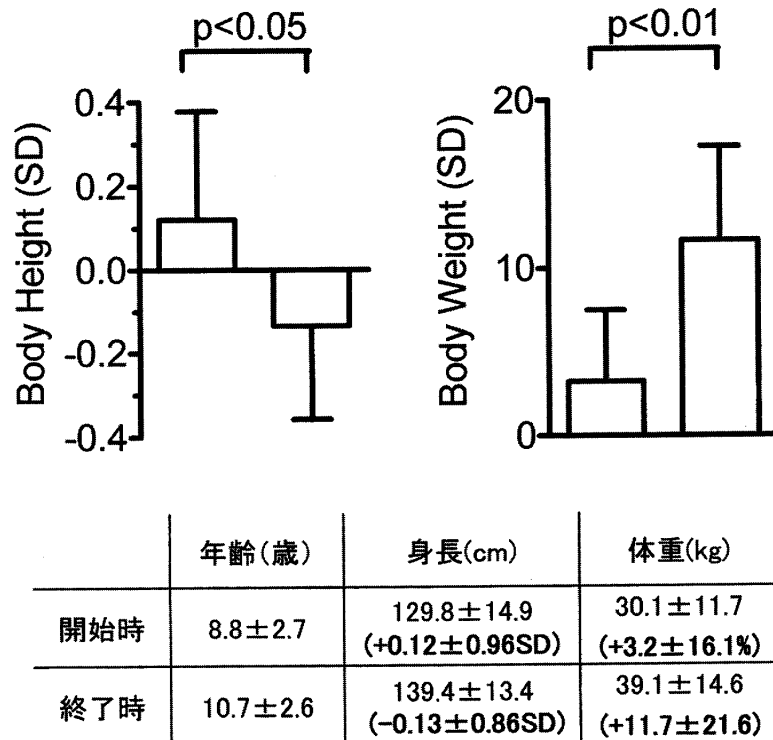


図1 小児IgA腎症のステロイド治療前後の身長および体重の変化

10歳以前に発症し、当科でステロイド加療を行なった小児17例について、治療前後の身長および体重のSD値を比較した。Wilcoxon検定により $P < 0.05$ を有意水準とした。

含めた治療の再検討が必要である。シクロスポリン腎症が既に認められる症例では、本剤の中止が余儀なくされ、その後の治療法の選択が大きな課題となる。現実にはステロイドを主体とした治療に戻るか、副作用の発現が少ないミゾリビンなどの免疫抑制薬の併用が試みられている。わが国でネフローゼ症候群に対して保険適応のある数少ない免疫抑制薬の一つであるミゾリビンは、副作用の発現が少なく使用しやすいため期待されたが、効果の面でステロイドやシクロスポリンに劣ることから使用頻度も減少傾向であった。しかし、最近その副作用が少ない利点を生かし、使用法の再検討が行われるようになってきている。すなわち、分3投与1日量を朝1回あるいは、1週間分の投与量を週3回に分服する経口パルス投与法などが試

みられ成果をあげている。しかし、有効かつ安全に使用するためには至適血中濃度や投与法（食前か、食後か）など、まだ検討事項も多い。諸外国では、移植領域で汎用されているミコフェノール酸モフェチル（MMF）やタクロリムスなどの免疫抑制薬を腎炎や難治性ネフローゼ症候群患者に使用した研究報告が行われており、有効性が報告されている^{2) - 6)}。しかし、わが国では腎炎やネフローゼに対する治療薬としては保健適応がなく、特に小児が対象であることから、臨床試験も行われにくい現状がある。近年、頻回再発性または抵抗性ネフローゼ症候群を含めた小児の難治性腎疾患を対象とした治療法の確立を目的として、多施設合同治療研究が厚生労働省科学研究事業の一環として行われている。今後このような大規模

治療研究などを通して、免疫抑制薬の適応拡大に必要なデータの蓄積、さらに頻回再発性ネフローゼの治療プロトコルが確立されることが期待される。

ま と め

わが国における小児腎疾患の予後は学校検尿の普及とともに明らかに改善されてきた。しかし、小児疾患の診断・治療法の進歩に伴い、これまで見逃されてきた腎尿路系異常の発見や治療による弊害の問題がクローズアップされるようになり、その対策について検討を要するようになってきた。小児腎疾患の治療方針が病気の制御のみならず、小児のQOLの改善あるいはその維持が同時に求められるようになったといえる。

文 献

- 1) Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Iitaka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y, Takeda N, Hattori S and 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* 10: 101-109, 1999.
 - 2) Segarra A, Vila J, Pou L, Majo J, Arbos A, Quiles T and Piera LL: Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or-dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 17: 655-662, 2002.
 - 3) Loeffler K, Gowrishankar M and Yiu V: Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 19: 281-287, 2004.
 - 4) Bagga A, Hari P, Moudgil A and Jordan SC: Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 42: 1114-1120, 2003.
 - 5) Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, Savage CO, Howie AJ and Adu D: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2011-2013, 2002.
 - 6) Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R and Briggs WA: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098-1114, 2002.
- 司会(内山) ありがとうございます。フロアの方から何か質問等ございますでしょうか？
- 司会(窪田) 先天性水腎症は増加しているという治療に手が届くと思うんですけど、こういう内科的な疾患というのはこういう機会に伺うと本当に大変なんだと思うんですけど、腎生検はオープンでやるかニードルやるかというのは結構言われてるんじゃないかなと思うんですけど、一応ニードルですっとされてると。
- 池住 年齢のことを考えますと一歳未満の子はオープンで行いますが、多少大きい子はなるべく侵襲少ないということでニードルをやってます。
- 司会(内山) あとシクロスポリンの腎毒性は腎疾患の治療のときに特に問題になりますが、塚野先生にお聞きします。臓器移植のときのシクロスポリンは投与量、投与期間、腎毒性などの問題はあまり耳にしません、少しお話いただけますか？
- 塚野 今世界的に見るとシクロスポリンよりタクロリムスの方が使われ始めているのですが、腎毒性に関しては、統計的に10%ぐらいの症例にクレアチニンの上昇がみられます。最悪の場合は腎移植をするということになりますが、今はシクロスポリンでもし腎障害がある場合は先ほど申しあげましたようにシロリムスとか、あと新しい免疫抑制剤のほうが腎障害が少ないということがありますので、特に急性期などはシクロスポリンで駄目なときは、最近新しい薬に乗り換えるということが行なわれています。
- 池住 もう1つ付け足させてもらいますと、腎移植の場合の腎臓というのは基本的に神経から離断されているわけなんです。どういうわけですがかなり腎移植に使われる量っていうのは今ここで示しました量よりはる

かに多いんですね。ところがどういうわけだがそういった方の腎移植の腎にはあんまり影響がないと言われてるんです。移植後の腎臓って言うのも新潟県で最長で20年間ぐらいですね、ここからは腎機能が落ちてきて再移植が必要になるとか透析に戻る患者さんが増えてきて今後の問題になってきておるんですけど、20年以上投薬した場合はどうなるか今のところわからないということがあります。

司会（内山） どうもありがとうございました。次の演題に移ります。これ以降は窪田先生にご司会をお願いしたいと思います。

司会（窪田） それでは第4席の『小児消化器疾患の現状と展望』について新潟大学小児外科の八木先生をお願いします。

4 小児消化器疾患診断治療の現状と展望

八木 実

新潟大学大学院小児外科学分野

Current Topics in Diagnosis and Treatment on Pediatric Gastrointestinal Disease

Minoru YAGI

*Department of Pediatric Surgery,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

Abstract

Major issues in need of recent and future investigation concerning pediatric disorders of diagnosis and treatment in gastrointestinal function are reviewed.

First, major topic in research and treatment have been esophageal atresia, Hirschsprung's disease from the view points of endosurgery. In the future, regenerative medicine in addition to transplantation is an option for intestinal failure such as short bowel syndrome.

Next, novel technique, such as multiple intraluminal impedanceometry and electrogastrography, seem to have good potential as major research and possible clinical tools in functional gastrointestinal disorders.

Reprint requests to: Minoru YAGI M.D.Ph.D.
Department of Pediatric Surgery
Kurume University School of Medicine
67 Asahimachi,
Kurume 830-0011 Japan

別刷請求先：〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67
久留米大学医学部小児外科 八木 実