

小児におけるCKD活動

慢性腎臓病(CKD)シンポジウム(厚生労働省)

2014年3月13日

日本小児腎臓病学会理事長
東京都立小児総合医療センター
本田雅敬

はじめに—小児CKDの特徴

- 先天性腎尿路奇形が多い
 - 塩類喪失、多尿、泌尿器科特有の合併症がある
- 長期にわたる罹患
 - 末期腎不全に進行すると、複数回の移植あるいは超長期の透析が必要
- 成長・発達の障害など小児特有の合併症がCKD早期から起こりうるため、その管理は重要である
- 成人に成ってから末期腎不全に成る方が多く、その早期発見・予防は極めて重要である
- 思春期、青年期の管理が重要である(教育, 就職, ノンアドヒアランスなど)

CKD活動(小児腎臓病学会)

- 2006年に小児CKD対策委員会を設立(委員長 上村治)
- 腎機能の評価:日本人の小児の血清クレアチニン, シスタチンC, β 2ミクログロブリンの正常値の作成.
推算糸球体濾過量(eGFR)の作成:血清クレアチニン及びシスタチンC
- 疫学調査:小児CKD患者の原疾患, 頻度の疫学調査及び追跡調査(厚労科研:石倉班)

CKD活動(小児腎臓病学会)2

- 検尿対策:
 - 「学校検尿のすべて—平成23年度改訂」への参画
—専門医紹介基準, 運動制限の緩和など(文科省, 学校保健会)
 - 3歳児検尿及び先天性腎尿路奇形(CAKUT)発見のための健診のあり方(厚労科研: 本田班→岡班)
- 各都道府県に小児CKD対策代表設置
- ARBの腎保護作用のランダム化比較試験(石倉班)

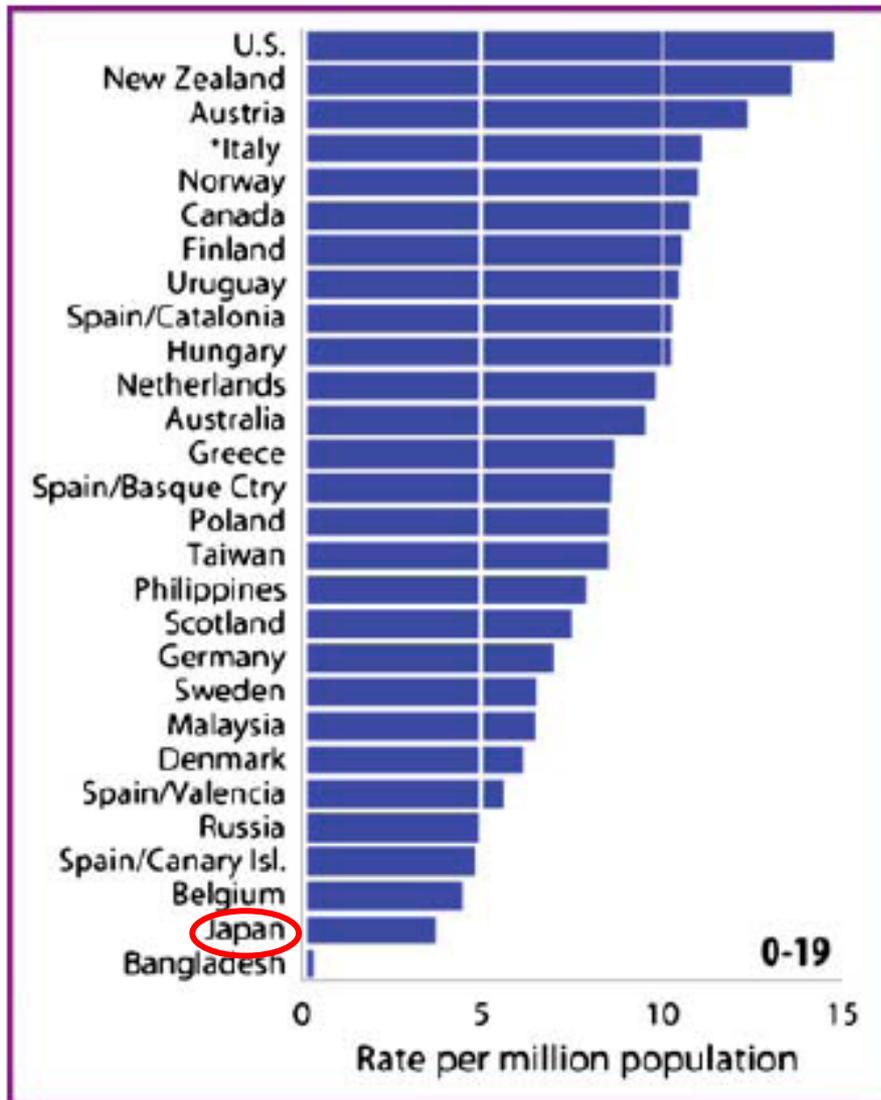
末期腎不全原因疾患の変化

期間	症例数	原疾患		
		糸球体疾患	糸球体腎炎	先天性腎尿路疾患
1968— 1979	720	81.6%	49.5%	7.5%
1980— 1986	710	60.6%	33.1%	14.7%
1998— 2003	347	29.1%	2.3%	50.4%

服部新三郎 小児慢性腎不全患者の経年変化

Annual Review 腎臓2006, 136-141 2006年1月, 中外医学社

小児末期腎不全の頻度

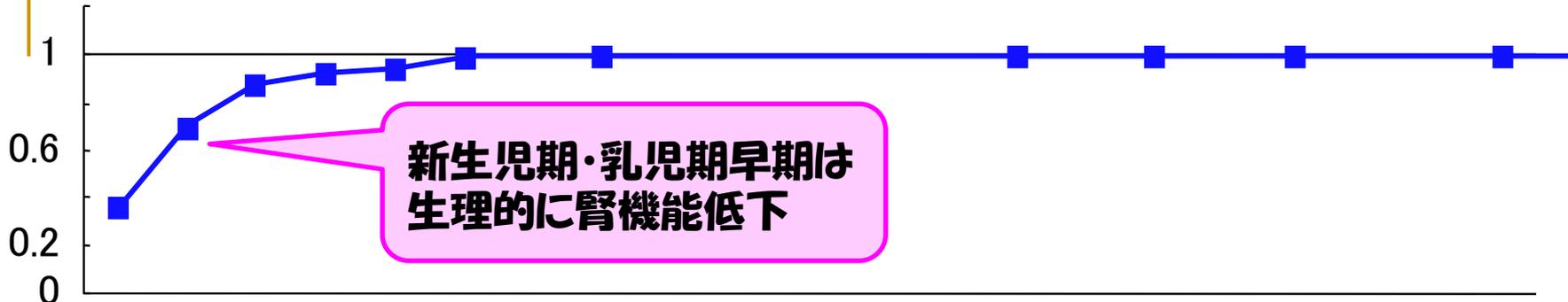


日本の小児末期腎不全の
導入患者数は世界で一番
少ない
米国の3分の1

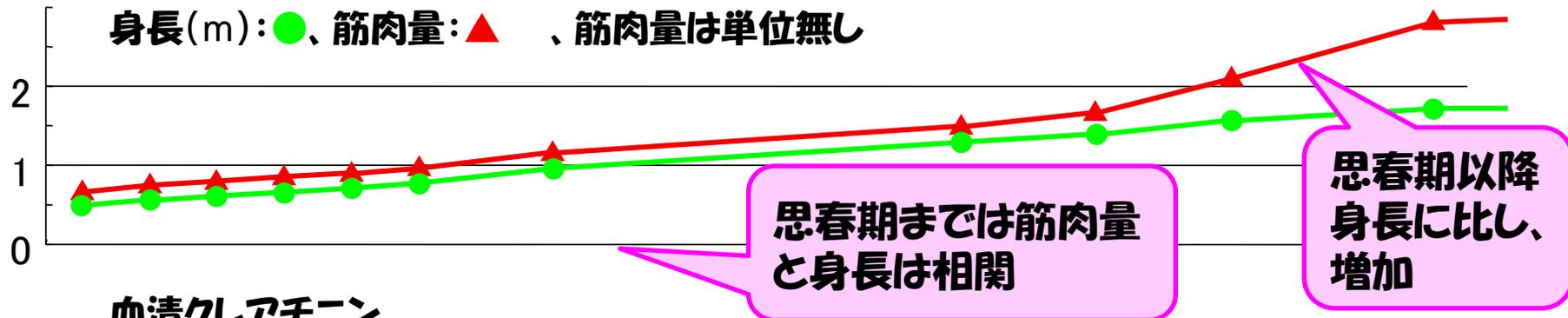
Bradley A. Warady & Vimal Chadha
Pediatr Nephrol (2007) 22:1999–
2009

**CKDの定義（腎機能異常，
eGFR）が必要**

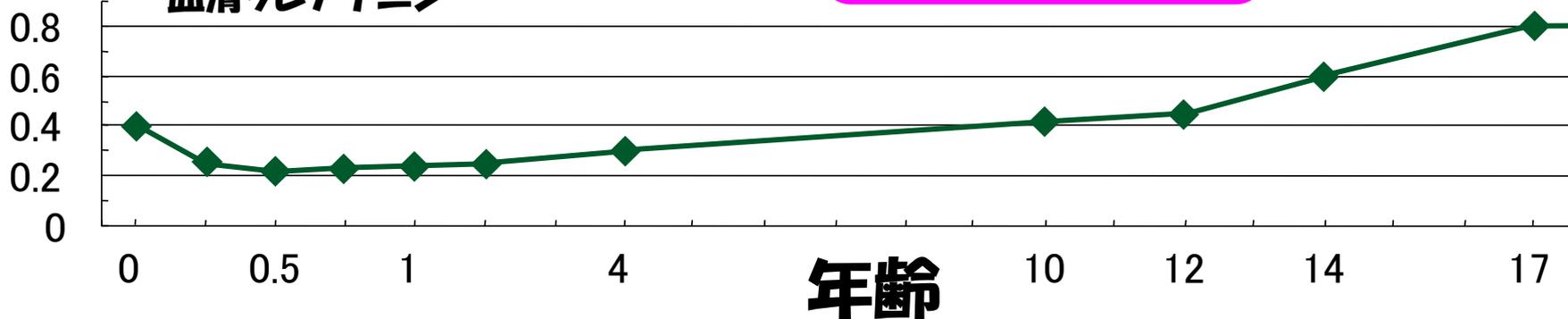
腎機能(体表面積あたりの成人の正常値を1として)



身長(m): ●、筋肉量: ▲、筋肉量は単位無し



血清クレアチニン



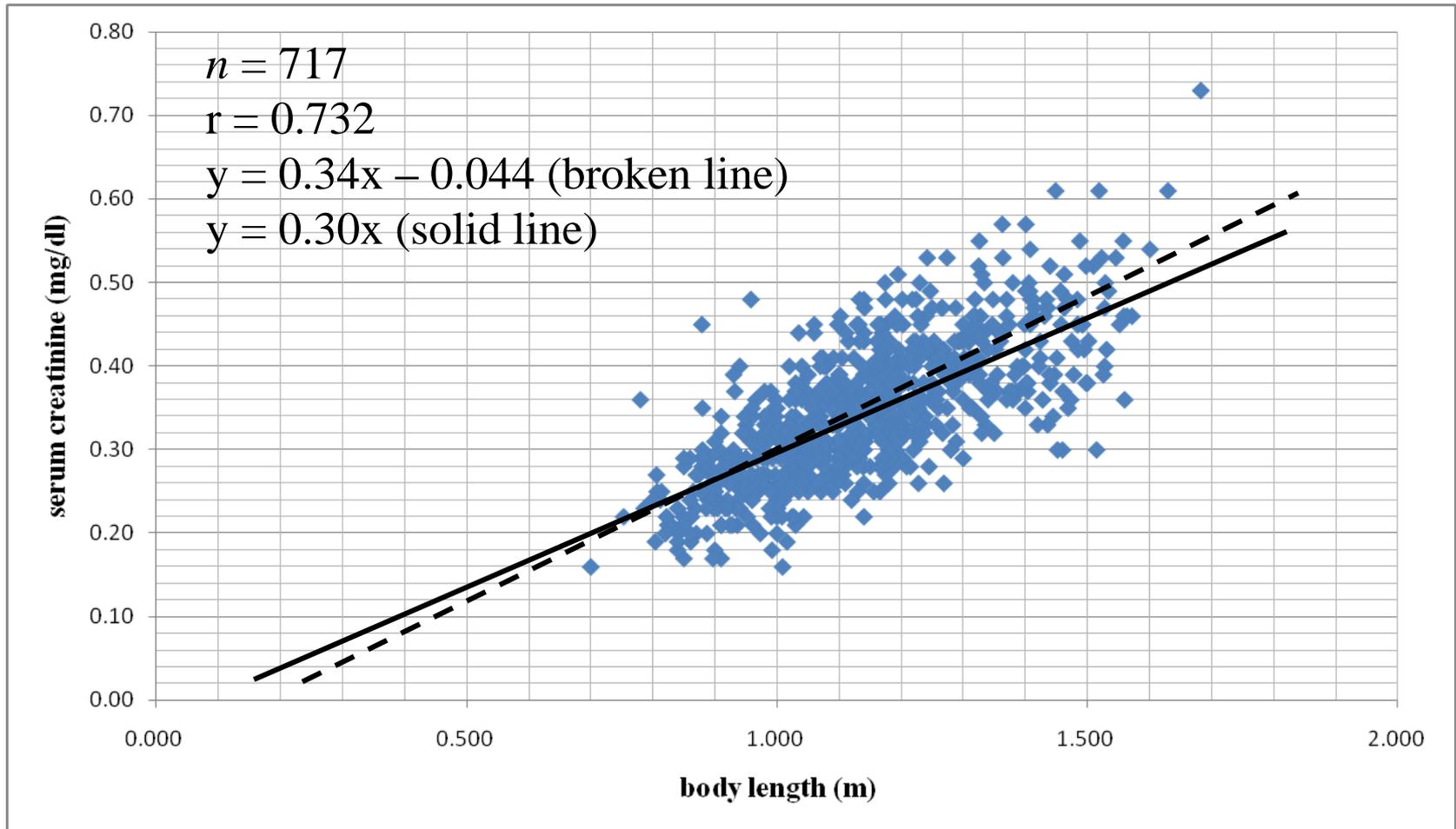
小児の各年齢の血清クレアチニンの正常値

11歳以下の血清クレアチニン基準値

Age	2.5%	50.0%	97.5%
3–5 months	0.14	0.20	0.26
6–8 months	0.14	0.22	0.31
9–11 months	0.14	0.22	0.34
1 year	0.16	0.23	0.32
2 years	0.17	0.24	0.37
3 years	0.21	0.27	0.37
4 years	0.20	0.30	0.40
5 years	0.25	0.34	0.45
6 years	0.25	0.34	0.48
7 years	0.28	0.37	0.49
8 years	0.29	0.40	0.53
9 years	0.34	0.41	0.51
10 years	0.30	0.41	0.57
11 years	0.35	0.45	0.58

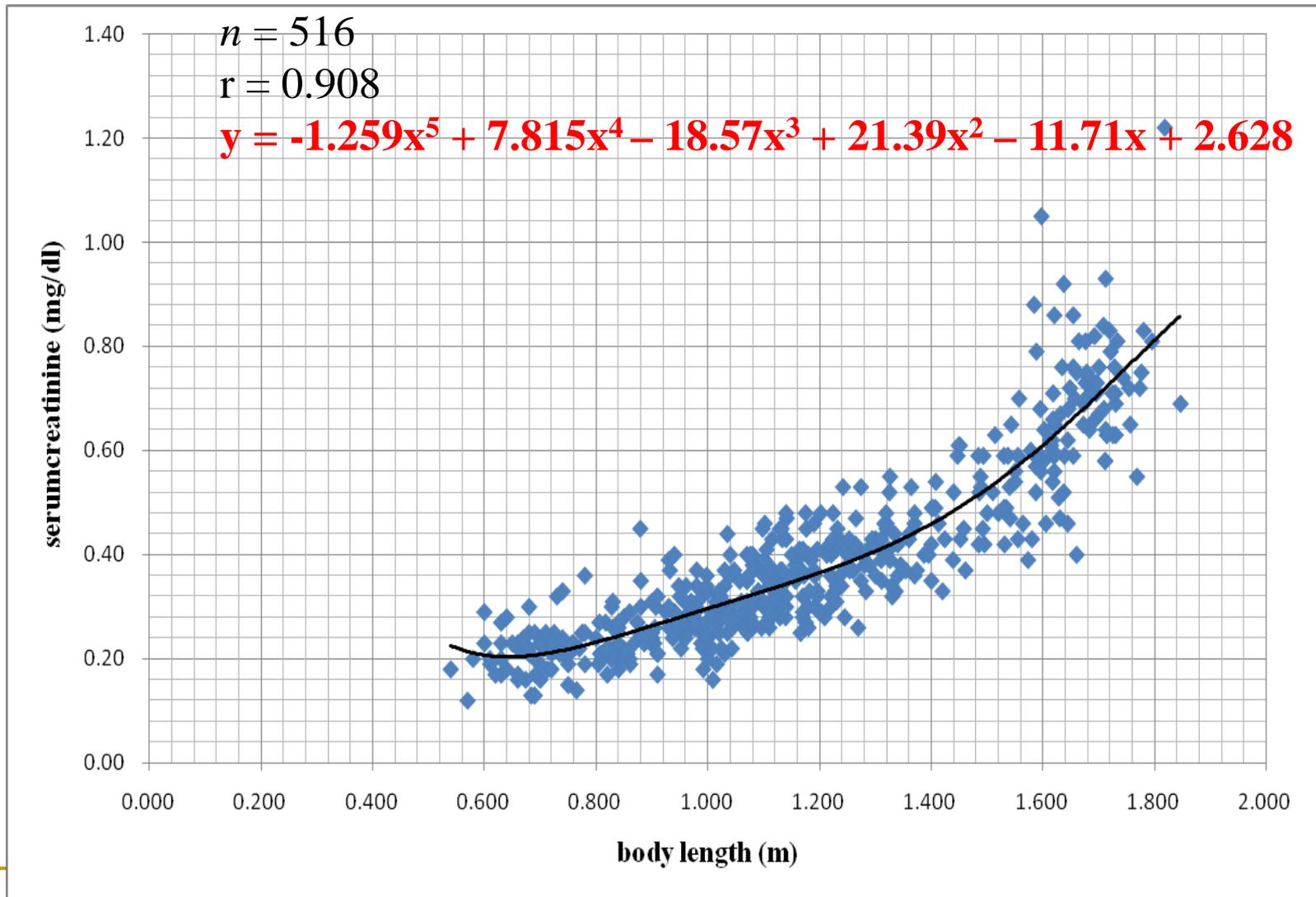
mg/dl

血清クレアチニンと身長 (2-11 歳)



血清クレアチニン (mg/dl) = 0.30 × 身長 (m)

血清クレアチニンと身長 (男児 1ヶ月 - 18歳).



小児における推算GFR

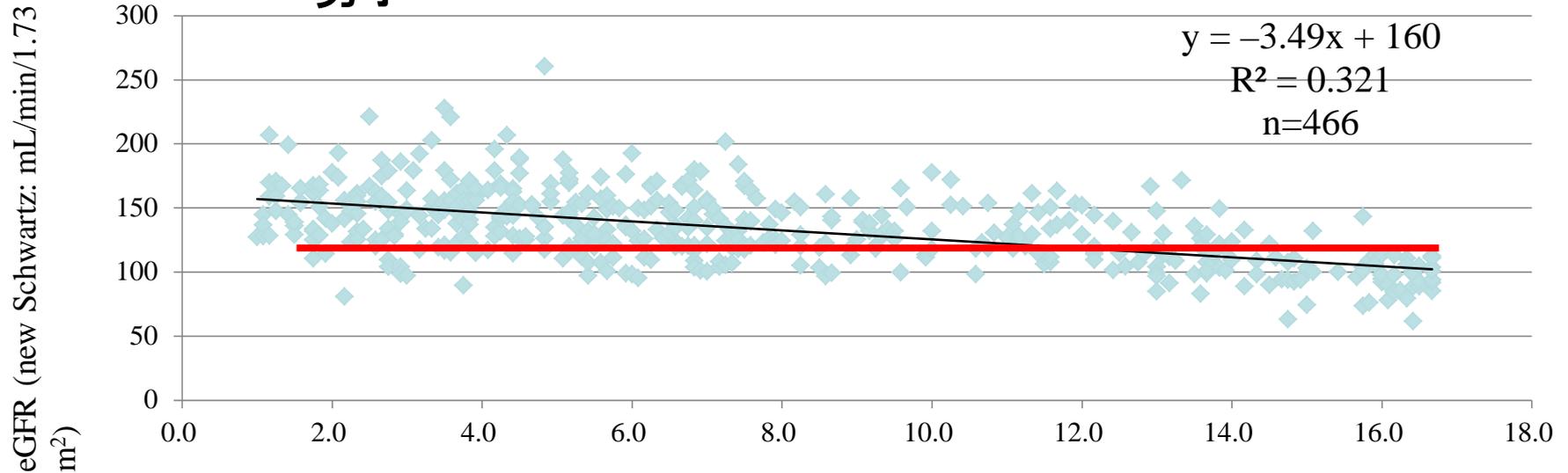
eGFR(Estimated GFR)

$$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清creatinine (mg/dl)}}$$

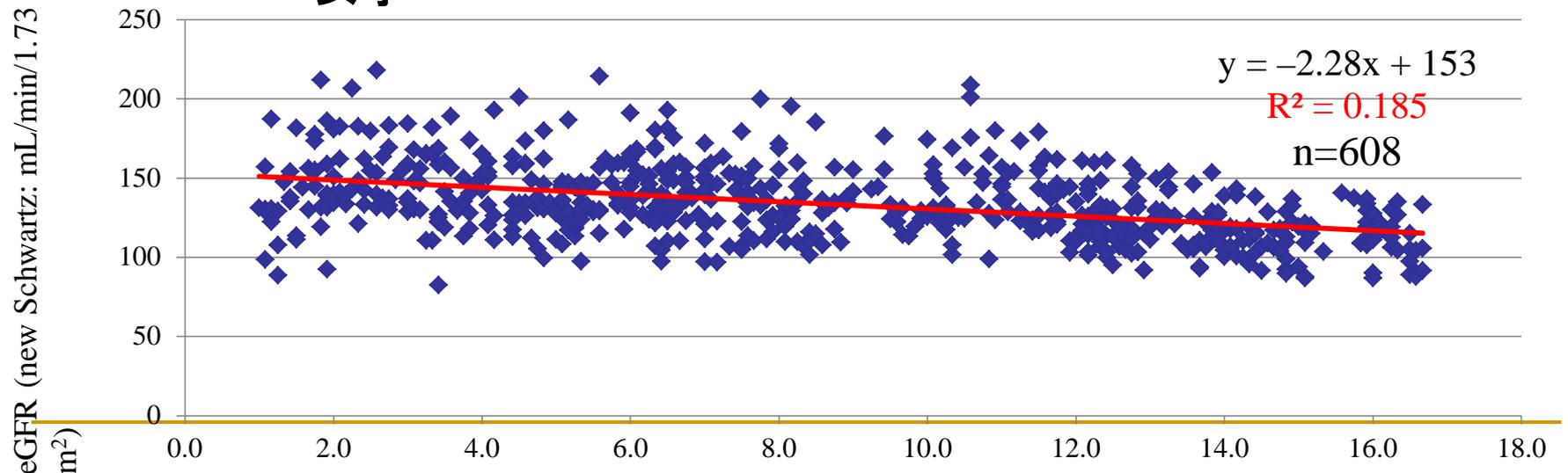
	creatinine assay	GFR assay	age	sex	k
Schwartz	Jaffe 法	血清クレアチニン (イヌリンクリアランスで補正)	< 2 y.o.	m & f	0.45 0.33 (LBWI)
			2 - 12 y.o.	m & f	0.55
			≥ 12 y.o.	f	0.55
			≥ 12 y.o.	m	0.70
New Schwartz	EIA法	血清クレアチニン (イヌリンクリアランスで補正)	1-16歳	m & f	0.413

New Schwartz は日本人には使用できない

男子



女子



小児の腎機能を知るための推算式

1) 日本人小児(2歳~11歳)のクレアチンを利用したeGFR

$$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{0.35 \times \text{身長 (cm)}}{\text{血清クレアチン (mg/dl)}}$$

Nagai T et al. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 877-881

2) 日本人小児(2歳~18歳)のクレアチンを利用したeGFR

$$\text{eGFR (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 110.2 \times (\text{血清Cr基準値} / \text{患者血清Cr}) + 2.93$$

ただし、血清クレアチン基準値(y)は、男女に分けて身長(x)の関数として以下の通りである

$$\text{男児; } y = -1.259x^5 + 7.815x^4 - 18.57x^3 + 21.39x^2 - 11.71x + 2.628$$

$$\text{女児; } y = -4.536x^5 + 27.16x^4 - 63.47x^3 + 72.43x^2 - 40.06x + 8.778$$

血清シスタチンCと年齢

(小児腎臓病学会CKD対策委員会)

小児CysC (mg/基準値)

年月齢	N	2.5%	中央値 (50.0%)	97.5%
3~5 カ月	18	0.88	1.06	1.26
6~11 カ月	47	0.72	0.98	1.25
12~17 カ月	31	0.72	0.91	1.14
18~23 カ月	38	0.71	0.85	1.04
2~11 歳	704	0.61	0.78	0.95

97.5パーセンタイル
eGFR=75-92ml/min

性別	男性				女性				
	年齢	N	2.5%	中央値 (50.0%)	97.5%	N	2.5%	中央値 (50.0%)	97.5%
	12~14 歳	61	0.71	0.86	1.04	132	0.61	0.74	0.91
	15~16 歳	45	0.53	0.75	0.92	49	0.46	0.61	0.85

$$eGFR = 104.1 \times 1 / CysC^{-7.80}$$

Yata N et al. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 872-876,
Uemura O Clin Exp Nephrol ,2013. 2. [Epub ahead of print]

小児慢性腎臓病(小児CKD) 診断時の腎機能評価の手引き

血清クレアチニン を測定したときに
知っておきたいこと

Cr

【編集】 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と
早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班（日本小児 CKD 研究グループ）

【協力】  日本小児科学会  日本小児泌尿器科学会  日本小児腎臓病学会

腎機能障害を理解する
ために手引きを作成

CKDの疫学

3ヶ月～11歳小児の 血清クレアチニン値と CKDステージ(小児の腎機能異常)

年齢	ステージ2	ステージ3	ステージ4	ステージ5
3-5か月	0.27～	0.41～	0.81～	1.61～
6-8か月	0.29～	0.45～	0.89～	1.77～
9-11か月	0.29～	0.45～	0.89～	1.77～
1歳	0.31～	0.47～	0.93～	1.85～
2歳	0.32～	0.49～	0.97～	1.93～
3歳	0.36～	0.55～	1.09～	2.17～
4歳	0.40～	0.61～	1.21～	2.41～
5歳	0.45～	0.69～	1.37～	2.73～
6歳	0.45～	0.69～	1.37～	2.73～
7歳	0.49～	0.75～	1.49～	2.97～
8歳	0.53～	0.81～	1.61～	3.21～
9歳	0.55～	0.83～	1.65～	3.29～
10歳	0.55～	0.83～	1.65～	3.29～
11歳	0.60～	0.91～	1.81～	3.61～

CKD3以上の患者総数と推計

- 925施設(77.7%)から回答
- 2010年4月1日時点でCKD(ステージ 3-5)の患者447人の情報を収集
 - ステージ 3: 315人, 4: 107人, 5: 25人
 - 年齢中央値 8.7歳、男児 271人(60.6%)
- 有病率: 小児人口100万人あたり29.5人
- 罹患率は100万人あたり5.8人/年

小児でのCKD(ステージ3以上)は約500人, 成人は約1300万人

CKD3以上の原疾患

	非糸球体性	糸球体性	分類不能
	N=407 (91.1%)	N=35 (7.8%)	N=5 (1.1%)
CAKUT	278 (62.0%)	–	–
周産期	40	–	–
多発性嚢胞腎	20	–	–
ネフロン癆	19	–	–
Alport症候群	–	8	–
FSGS	–	8	–
慢性腎炎	–	8	–
先天性ネフローゼ	–	3	–

発見動機

方法	CAKUT N=278	非CAKUT N=169
胎児エコー／新生児期のエコー	88 (31.7%)	21 (12.4%)
偶然行った検査	39 (14.0%)	31 (18.3%)
尿路感染症	38 (13.7%)	5 (3.0%)
学校検尿	28 (10.1%)	13 (7.7%)
3歳児検尿	10 (3.6%)	9 (5.3%)

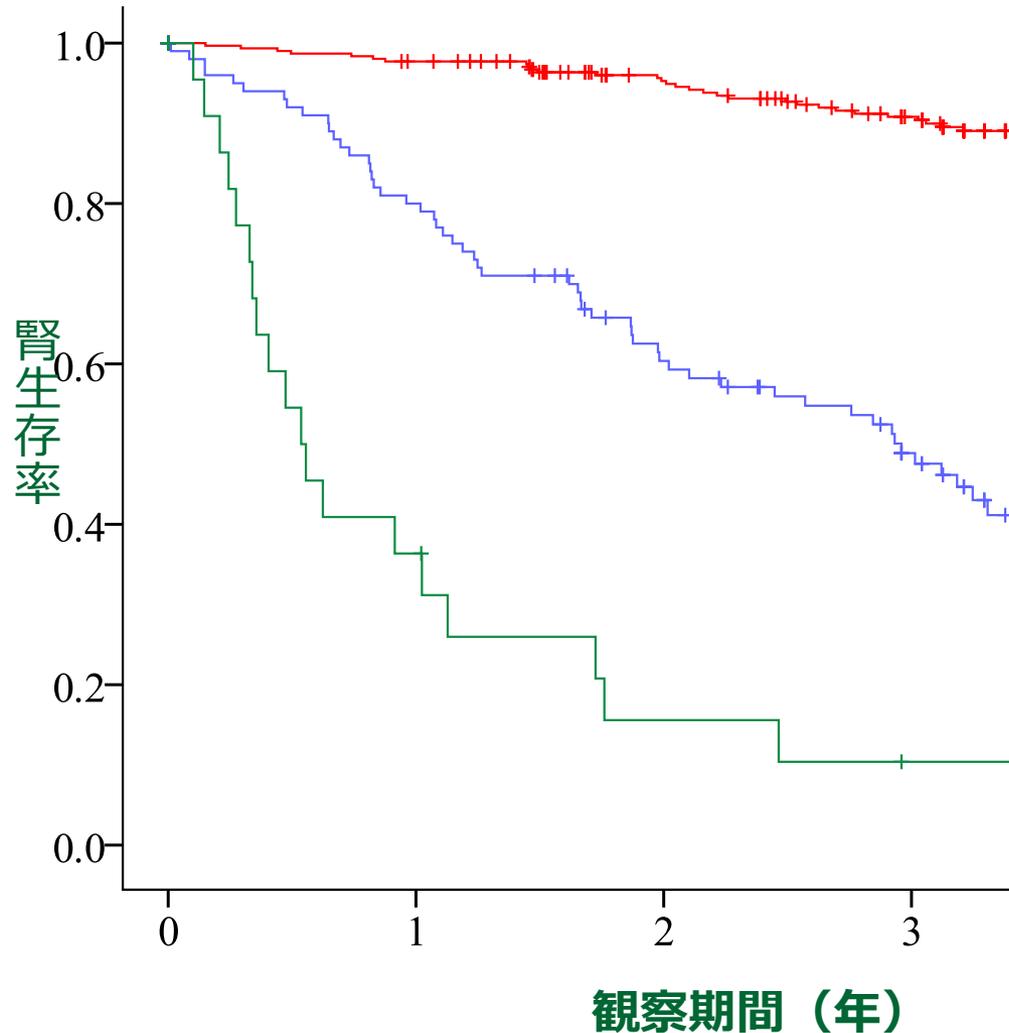
3年腎生存率

ステージ3 90.8%

成人と同様に蛋白尿も独立した危険因子

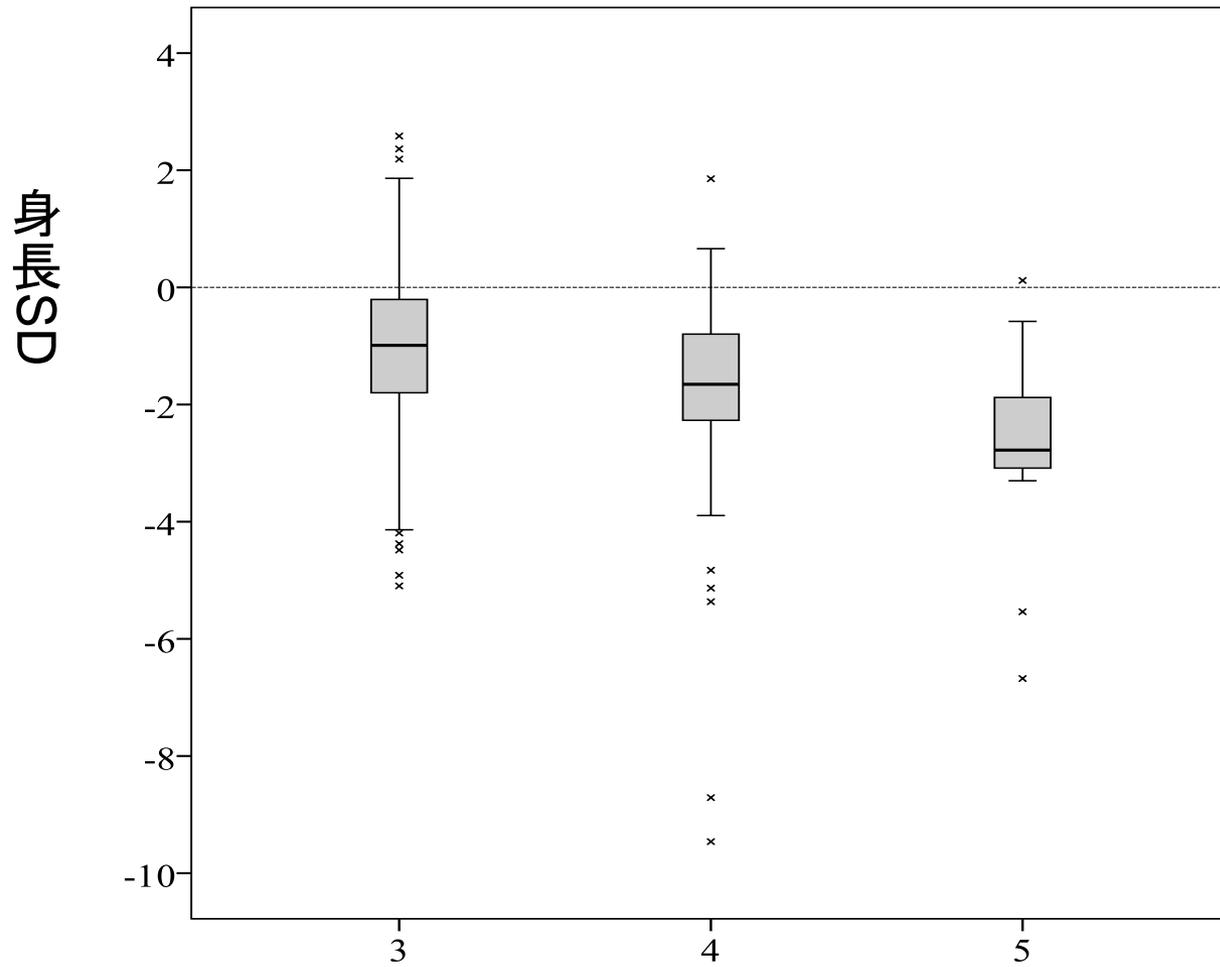
ステージ4 48.9%

ステージ5 10.4%



観察期間 (中央値) : 3.12年

CKDステージと身長



p<0.001

CKDステージ

検尿活動(学校, 3歳児)

学校検尿のすべて 平成23年度改訂

学校検尿のすべて

平成23年度改訂



財団法人 日本学校保健会

専門医紹介基準の作成

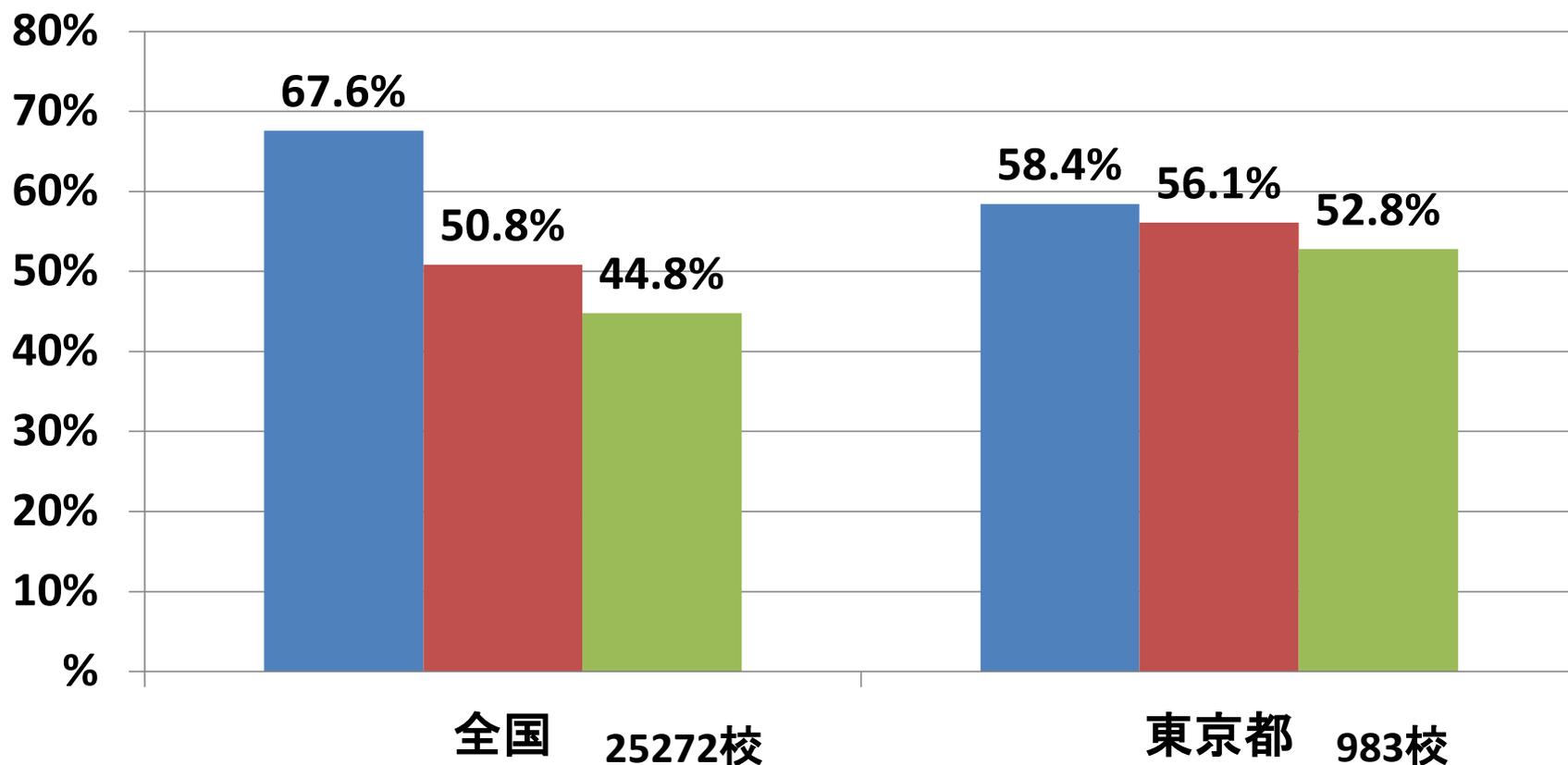
1. 早朝尿蛋白および尿中**蛋白／クレアチニン比**がそれぞれ
1+程度、**0.2～0.4** は、6～12ヶ月程度で紹介
2+程度、**0.5～0.9**は、3～6ヶ月程度で紹介
3+程度、**1.0以上**は1～3ヶ月程度で紹介

ただし、上記を満たさない場合も含めて、下記の2～6が出現・判明すれば、早期に専門医に相談または紹介する

2. 肉眼的血尿 (遠心後肉眼的血尿を含む)
3. 低蛋白血症:血清アルブミン3.0g/dl未満
4. 低補体血症
5. **高血圧**(白衣高血圧は除外する)
6. **腎機能障害の存在**

管理指導表提出者(学校)

■ 要精検 ■ 定期的通院 ■ 管理必要



管理指導表を使用している学校58.8%のうちの回答なので
実際の頻度は半数以下

3歳児検尿と先天性腎尿路奇形 (CAKUT)

©朝日新聞社 2012年

45288号 (日刊)

2012年(平成24年)

6月1日

金曜日



本日の編集長—中村史郎
電話03-3545-0131 www.asahi.com

3歳の尿検査「見直しを」

子どもの腎臓病を見逃すために50年以上続いている3歳児の尿検査について、全面的な見直しが必要とする報告書を、日本小児腎臓病学会がまとめた。4分の3の自治体は、「異常」と出ても精密検査をせず、診断が確定できたのは1割以下だった。腎臓の奇形が分かる超音波検査もしておらず、「意義は少ない」と指摘した。

3歳児検尿は母子保健法により、ほぼ全市区町村が行っている。腎臓の病気を早く発見し腎不全になるのを防ぐことを目的に1961年に始まった。9割近くの子が受けており、年間90万人程度が受診している。

同学会は2008年に全国1973自治体を対象にアンケート(回答率73%)を行い、09年以降に課題、問題点などを調査・分析した。

腎臓奇形発見できず 学会報告書

この結果、尿検査で「異常」と出ても、75%の自治体は精密検査を行っていなかった。大半の自治体は、病院に行くよう勧めただけだった。このため、「異常」と指摘されても、放置してしまうケースが多く、最終的な異常の有無の確認や、病気の確定までできた自治体は、6・5%にとどまった。

また、尿検査にあわせて超音波検査を導入している自治体はなく、乳幼児の時期に最優先で確認すべき、先天性腎尿路奇形を見つげられる検査にはなっていないかった。この奇形を早期に見つけられれば、腎機能低下を最小限にとどめられたり、透析になるのを防げたりする。

検尿の実態を調べた同学会調査委員会は「内容を「から見直し再構築」などが義務」と結論付けた。(岡崎明子)

CAKUTの尿試験紙陽性率

CKD分類	試験紙		蛋白・クレアチニン	β 2ミクログロブリン/クレアチニン
	(±)以上	(+)以上	<0.15(g/g)	<0.3 μ g/mg
2* (27)	37.0%	33.3	44.4	73.9
3 (315)	51.3	34.7	75.6	96.2
4 (107)	71.7	58.3	96.1	97.6
5 (25)	85.7	85.7	86.0	100

* CKDStage2は都立小児総合医療センター、それ以外は全国データを使用

CAKUT及び3歳の尿は希釈尿のため尿蛋白+は使用できない

CAKUT早期発見のための研究(岡研究班)

- マニュアル作成とモデル地区での運用
- β 2ミクログロブリンの濾紙法の検討
- 蛋白・クレアチニン比, アルブミン・クレアチニン比の有用性, 試験紙の検討
- タンデムマスによる血清クレアチニンの検討
- 胎児エコー

今後の課題

- 小児の検尿体制は学校検尿, 3歳児検尿は確立.
CKD発見及び対策のためのツールの作成はほぼ完了.
- 検尿異常者を確実に精査, 専門医に紹介するシステムの確立が必要. 検尿後の疫学的検討も不十分
 - 学会にCKD対策委員都道府県代表を指定
 - 都道府県単位で腎臓病対策委員会の設立→要望書提出
 - 「検尿マニュアル」の作成中
- 先天性腎尿路奇形の早期発見が不十分
 - 乳幼児検診システム(厚労科研)の検討→モデル的運用開始(フローチャートの全国配布)
- 早期発見による腎保護のエビデンスが不十分→泌尿器科とも連携開始