当院の腹膜透析導入患者 70 名の 原疾患・導入時年齢・転帰の変遷

亀井 宏一 佐藤 舞 村越 未希 鈴木 竜太郎
釜江 智佳子 金森 透 西 健太郎 小椋 雅夫
国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科

キーワード：腹膜透析，小児，原疾患，導入時年齢，転帰

〈要旨〉

当センター開設以降腹膜透析（PD）を導入した 70 名について年齢，原疾患および転帰の年代別評価を行った。先天性腎尿路異常が 38.6% で最多であったが，Denys-Drash 症候群（12.9%），先天性ネフローゼ症候群（10.0%），若年性ネフロン癆（5.7%），多発性嚢胞腎（5.7%）と続いた。巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）は 1 名（1.4%）のみであった。Denys-Drash 症候群，先天性ネフローゼ症候群，および若年性ネフロン癆が増加傾向であった。導入時年齢は，0 歳が 41.4% を占めていたが，2008 年以降では 0 歳が過半数（54.2%）であった。転帰は，34.3% が腎移植，31.4% が PD を継続しており，9 名（12.9%）が死亡していた。乳幼児の増加は，先行的腎移植の増加による年長児導入の減少や，Denys-Drash 症候群や先天性ネフローゼ症候群の増加が関連している。一方，FSGS は小児の ESKD の原因として減少している可能性が示唆された。本結果は施設バイアスの影響が否定できず，全国のレジストリー研究が必要である。

Primary disease, age, and outcomes of 70 patients who were started on peritoneal dialysis at our center

Koichi Kamei, Mai Sato, Miki Murakoshi, Ryutaro Suzuki, Chikako Kamae, Toru Kanamori,
Kentaro Nishi, Masao Ogura

Division of Nephrology and Rheumatology, National Center for Child Health and Development

Keywords: peritoneal dialysis (PD), children, primary disease, age at initiation of PD, outcome

〈Abstract〉

We evaluated the primary disease, age at the initiation of peritoneal dialysis (PD), and outcomes of 70 patients who were started on PD at our center. The major primary diseases were congenital abnormalities of the kidneys and urinary tract (38.6%), Denys-Drash syndrome (12.9%), congenital nephrotic syndrome (10.0%), juvenile nephronophthisis (5.7%), and polycystic kidney disease (5.7%). However, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) was only seen in one patient (1.4%). The frequencies of Denys-Drash syndrome, congenital nephrotic syndrome, and juvenile nephronophthisis were increasing. In total, 41.4% of patients were <1 year old when they started on PD. After 2008, 54.2% of patients were <1 year old when they started on PD. Regarding outcomes, 34.3% underwent kidney transplantation, 31.4% continued with PD, and 9 (13%) died. The tendency towards a younger age at the initiation of PD might have been caused a reduction in the number of older patients due to increases in the frequency of preemptive transplantation and the numbers of patients with Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome. FSGS was not a major cause of childhood end-stage kidney disease. This study's results might have been influenced by center bias; therefore, we need to evaluate these issues using a nationwide registry.

緒 言

日本透析医学会統計調査委員会によると、2018 年末の時点でわが国の透析患者数は 339,841 名に達し、2018 年 1 年間の透析導入患者数は 40,468 名であった¹⁾。一方、19 歳以下の小児患者数は 156 名で、これは年々減少傾向となっている (1982 年 849 名, 1990 年 470 名, 2000 年 417 名, 2010 年 179 名)¹⁾。また、19 歳以下の新規透析導入患者は 50 名と報告された¹⁾。2007 年に小児腹膜透析 (peritoneal dialysis: PD) 研究会が行った全国調査によると、小児の PD 導入患者数は、1990 年代は年間 60~80 名だったのが、2000 年以降は年間 50 名前後と減少している²⁾。同研究会の直近の報告によると、最近では年間 40~50 名であり³⁾、日本透析医学会の調査は血液透析 (hemodialysis: HD) も含んでいることを考慮すると、同学会の調査とほぼ一致する。従って、小児の透析導入患者は減少傾向であるといえる。これは、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (巣状分節性糸球体硬化症, focal segmental glomerulosclerosis: FSGS) や慢性糸球体腎炎の治療の進歩、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 管理の向上、さらには先行的腎移植 (pre-emptive kidney transplantation: PEKT) の増加^{4,5)}が背景にあると考えられる。

一方、2019 年の 1 年間の 19 歳以下の透析導入患者 50 名の年齢別内訳は、5 歳未満 13 名 (26%)、5~9 歳 10 名 (20%)、10~14 歳 7 名 (14%)、15~19 歳 20 名 (40%) と報告されている¹⁾。乳幼児の比率の増加の要因として、第一に PEKT の普及^{4,5)}があげられる。3~4 歳以降の末期腎不全 (end-stage kidney disease: ESKD) の腎代替療法の第一選択は PEKT になりつつあり、学童以上の PD 導入は減っていると推測される。さらに、小児の ESKD の原疾患の変化があげられる。すなわち、従来先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT) と FSGS が 2 大疾患とされてきたが²⁾、FSGS は近年減少傾向と推測されている³⁾。乳幼児期に腎代替療法が必要な Denys-Drash 症候群、先天性ネフローゼ症候群、常染色体劣性多発性嚢胞腎 (autosomal recessive polycystic kidney: ARPKD) などの最近の頻度は明確にされていない。

今回われわれは、当センター開設以来の全 PD 導入患者の、原疾患や導入時年齢や転帰についての年代別変遷について評価を行った。

I. 対象と方法

当センターが設立された 2002 年から 2018 年までの 17 年間に当科で導入した PD 患者 70 名を対象とした。急性腎障害などで一時的に透析を行って離脱できた患者、他院で導入した患者は除外した。電子カルテより後方視的に、導入時期、性別、導入時年齢、原疾患、転帰などを調査した。また、導入時期を 2002~2007 年、2008~2013 年、2014~2018 年の 3 群に分け、導入時期別に導入時年齢や原疾患や転帰を評価した。PD 継続期間および転帰は、2019 年 1 月の時点での評価とした。PD 継続期間の評価は、PD 中止 (腎移植、HD への移行、死亡) をイベント (エンドポイント) として Kaplan-Meier 生存曲線で評価した。転帰については、PD 継続、腎移植や HD への移行、他院への転院、死亡、離脱に分けて評価した。また、転帰について原疾患や導入時年代別の評価も行った。死亡例については死因も評価した。

なお、本研究は国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て行った (受付番号 2060)。

II. 結 果

1. 患者背景 (表 1)

CAKUT が全体の約 4 割を占め最多であったが、Denys-Drash 症候群 (12.9%)、先天性ネフローゼ症候群 (10.0%)、若年性ネフロン癆 (5.7%)、多発性嚢胞腎 (5.7%) と続いた。FSGS は 1 名 (1.4%) のみであった。また、導入時年齢は、乳幼児 (6 歳未満) が 62.8% で、乳児 (0 歳) が 41.4% であった。なお、Denys-Drash 症候群 9 名中 7 名が 0 歳導入、先天性ネフローゼ症候群は全例 2 歳または 3 歳導入、多発性嚢胞腎は 4 名中 3 名が ARPKD であったが、ARPKD の 3 名は全例 0 歳導入であった。

2. 年次別 PD 導入患者数 (図 1)

17 年間で 70 名導入し、年間平均 4.1 名であった。導入数はばらつきがあり、2011 年と 2012 年は 2 年連続で導入がなかった。最近 4 年間は 5~7 名/年で推移している。

3. 原疾患の年次推移 (図 2)

CAKUT はどの時期でも約 4 割と最多であり、不変であった。Denys-Drash 症候群、先天性ネフローゼ症候群および若年性ネフロン癆が増加傾向を示していた。

4. 導入時年齢の年次推移 (図 3)

以前は成人患者の導入も多かったが, 近年当センターでは, 腎代替療法の開始は18歳未満の小児のみを対象とし, それ以上の年齢の患者は成人施設へトランジションする方針としている. そのような当センターの方針も反映して, 2008年以降は, 0歳での導入が実に半数以上 (54%) であった.

表 1 患者背景 (n=70)

性差	男児	41名 (59%)
原疾患	先天性腎尿路異常	27名 (38.6%)
	Denys-Drash 症候群	9名 (12.9%)
	先天性ネフローゼ症候群	7名 (10.0%)
	若年性ネフロン癆	4名 (5.7%)
	多発性嚢胞腎	4名 (5.7%)
	心臓術後	3名 (4.3%)
	Galloway-Mowat 症候群	2名 (2.9%)
	悪性腫瘍	2名 (2.9%)
	結節性硬化症	2名 (2.9%)
	巣状分節性糸球体硬化症	1名 (1.4%)
	ANCA 関連腎炎	1名 (1.4%)
	膜性腎症	1名 (1.4%)
	チアノーゼ性腎症	1名 (1.4%)
	Schimke 症候群	1名 (1.4%)
	腎血管性高血圧	1名 (1.4%)
	コケイン症候群	1名 (1.4%)
	メチルマロン酸血症	1名 (1.4%)
	糖原病	1名 (1.4%)
	不明	1名 (1.4%)
導入時年齢	0歳	29名 (41.4%)
	1~5歳	15名 (21.4%)
	6~11歳	10名 (14.3%)
	12~17歳	9名 (12.9%)
	18歳以上	7名 (10.0%)

多発性嚢胞腎4名中3名は常染色体劣性多発性嚢胞腎 (ARPKD), 1名が糸球体性嚢胞.

5. PD 継続期間・転帰・死因

PD 継続期間中央値は4.4年であった (図 4). 転帰は, 1/3が腎移植, 1/3でPDを継続していた (表 2). 転院症例9名の内訳は, 遠方患者の自宅近隣施設への転院5名, 成人施設へのトランジション2名, 腎移植目的2名であった. 慢性透析継続した後にPDが離脱できた症例が1名いた. 導入時期別転帰の内訳をみると, 2014年以後に導入した27名中20名 (74.1%) は, まだPDを継続していた. 死亡9名および血液透析移行5名は, 全例2013年以前の症例であった (図 5). 死亡例9名の原因疾患は, 先天性ネフローゼ症候群2名, 悪性腫瘍2名, ARPKD 1名, コケイン症候群1名, Galloway-Mowat 症候群1名, 腎血管性高血圧1名, 不明1名であった (図 6). 先天性ネフローゼ症候群2名および ARPKD 1名は, いずれも感染症で死亡していた. 死因は感染症が最多であった (表 3).

Ⅲ. 考 察

当センター開設以降17年間でPDを導入した70名のレビューを行った. 全国的には小児のPD導入患者は減少傾向と報告されている. 当センターの年次毎の導入数は平均4.1人/年であったが, 最近4年間は5~7名で, 決して減少していなかった.

その背景として, 低年齢児, 特に乳児 (0歳) の導入患者の著明な増加がうかがえる. 2008年以後の導入患者48名中37名 (77%) が乳幼児 (5歳以下) であり, 実に半数以上の26名 (54%) が乳児 (0歳) の導入であった. 学童以上 (6歳以上) の同時期のPD導入は11名 (23%) にすぎなかった. 当施設ではPEKTが可能でかつ希望された場合はPEKTを優先的に行

図 1 年次別腹膜透析導入患者数

図 2 導入時期別原疾患内訳

数字は患者数を, %は導入時期毎の割合を示す.
表1で2名以下の原疾患は「その他」とした.

図 3 導入時期別導入時年齢

数字は患者数を, %は導入時期毎の割合を示す.

図 4 腹膜透析継続期間

腎移植, 血液透析への移行, 死亡をイベント(エンドポイント)とし, 転院や現在腹膜透析継続中は打ち切りとした. 腹膜透析継続期間は中央値4.4年.

表 2 転帰の内訳

腎移植	24 名 (34.3%)
腹膜透析継続	22 名 (31.4%)
転院	9 名 (12.9%)
死亡	9 名 (12.9%)
血液透析	5 名 (7.1%)
離脱	1 名 (1.4%)

全体の1/3が腎移植, 1/3が腹膜透析を継続している. しかしながら, 転院症例の多くは移植目的の転院.

図 5 導入時期別転帰内訳
数字は患者数を, %は導入時期毎の割合を示す。

図 6 転帰の疾患別内訳
数字は患者数を, %は各疾患毎の割合を示す。

表 3 死因の内訳

敗血症	2名
肺炎	2名
心不全	2名
腹膜炎	1名
悪性腫瘍	1名
不明	1名

9名中5名が感染症

うこととしており, 同時期の学童以上 (6歳以上) の PEKT は 11 名と同数であった。従って, 当院ではこの年代の 50% が PEKT であり, 全国実態調査の報告 (30%)⁴⁾ よりも多い。学童以上の PD 導入患者の多くは, 移植が難しい心疾患や重度精神運動障害児などであった。小児における PD は, まだ体格的に移植が困難な乳児のために存在するといっても過言ではなく,

腎移植が可能な体格(身長 90~95 cm)になるまでの「つなぎの治療」であることが数的に証明された。

もう一つの要因は、乳幼児で PD 導入になることの多い Denys-Drash 症候群、先天性ネフローゼ症候群、ARPKD の頻度の増加である。Denys-Drash 症候群は、腎症、外性器異常、Wilms 腫瘍の 3 徴を特徴とし、WT-1 遺伝子の異常が原因として発症する遺伝性疾患で、乳児期にネフローゼ症候群と腎不全(びまん性メサンギウム硬化症)で発見されることが多い。当院では 9 名中 7 名が乳児期(0 歳)発症であったが、うち 4 名が新生児発症で、発症後数日で ESKD に陥っていた⁶⁾。本疾患で PD を導入した患者は、当センターでは 1 歳頃に Wilms 腫瘍発症予防のための両側原腎摘出を行い、3~5 歳で腎移植を行っている。また、性分化異常をきたすため、性の決定、外性器形成、将来的なホルモン補充療法など小児内分泌専門医・泌尿器科専門医のフォローや介入が必要な疾患でもある。先天性ネフローゼ症候群は、NPHS1 遺伝子異常を特徴とするフィンランド型生直後からの著明な浮腫・低蛋白血症より連日のアルブミン投与を必要とする疾患であるが、当院では生後 2~3 か月で片腎摘を行うことで、アルブミンの中止、中心静脈カテーテル抜去および早期退院を可能としている。高度蛋白尿により徐々に腎機能は悪化し ESKD に陥り PD 導入となるのが 2 歳または 3 歳である。その後アルブミンが正常化するのを待って腎移植を行っている。ARPKD は、著明に腫大したスポンジ状の腎臓と、肝の線維症を特徴とした常染色体劣性の遺伝性疾患で、発症時期は新生児期から学童以降と幅広いのが特徴である。当院で ARPKD のために PD を導入した 3 名は全例 0 歳導入であった。これらの疾患の頻度が増えている理由として当センターの遠方からも乳児の腎不全が紹介されることが多い特殊性が関連している可能性は否定できない。

従来、CAKUT と FSGS が小児の ESKD の 2 大疾患といわれてきたが、当院では FSGS による PD 導入は 1 名のみであった。同時期に ESKD に至った FSGS は、他に PEKT を行った 1 名のみである。FSGS による ESKD が減っている要因として、リツキシマブをはじめとした難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療の進歩があげられる^{7,8)}。少なくとも現在は 2 大疾患という構図ではなく、CAKUT、Denys-Drash 症候群、先天性ネフローゼ症候群、若年性ネフロン癆、ARPKD の 5 大疾患というほうが適切であろう。

本研究の最大の問題は、施設バイアスの影響が否定できないという点であろう。欧州^{9~11)}や北米¹²⁾から小児の ESKD のレジストリーが報告されており、原因疾

患が詳細に調査されている。わが国の小児の ESKD のレジストリー研究の報告(2006~2011)⁴⁾はあるが、最近 10 年間で大きく変化している可能性が高いと推測される。今後わが国の小児の ESKD のレジストリー研究による最新情報が待たれる。

結 語

当センターでの PD 導入時年齢は約 4 割が 0 歳で、最近 10 年間は半数以上が 0 歳であり、乳児の増加が顕著であった。その要因として、PEKT の増加による学童以上の PD 患者の減少、および Denys-Drash 症候群、先天性ネフローゼ症候群、ARPKD などの疾患の増加が関連していると推測された。FSGS は小児の ESKD の原因として減少している可能性が示唆された。本研究の結果は施設バイアスの影響が否定できず、全国調査による評価が必要である。

利益相反 (COI) 開示: 亀井宏一は、テルモ生命科学振興財団より研究助成金を、小野薬品工業株式会社より奨学寄附金を受けた。

本研究の要旨は、第 64 回日本透析医学会学術集会・総会(2019 年 6 月、横浜)で報告した。

文献

- 1) 新田孝作, 政金生人, 花房規男, 他. わが国の慢性透析療法の実況(2018 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 2019; 52: 679-754.
- 2) 和田尚弘. 本邦小児 PD の現況 2007. 小児 PD 研究会誌 2009; 21: 47-9.
- 3) 幡谷浩史. 小児の腹膜透析~現状と未来~. 透析会誌 2017; 50(Suppl 1): 362.
- 4) Hattori M, Sako M, Kaneko T, et al. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide survey during 2006-2011. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 933-8.
- 5) Hattori M. Current Trend of Pediatric Renal Replacement Therapy in Japan. Contrib Nephrol 2018; 196: 223-8.
- 6) Nishi K, Inoguchi T, Kamei K, et al. Detailed clinical manifestations at onset and prognosis of neonatal-onset Denys-Drash syndrome and congenital nephrotic syndrome of the Finnish type. Clin Exp Nephrol 2019; 23: 1058-65.
- 7) Kamei K, Okada M, Sato M, et al. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2014; 29: 1181-7.

- 8) Kamei K, Ishikura K, Sako M, Ito S, Nozu K, Iijima K. Rituximab therapy for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 17-24.
- 9) Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2403-10.
- 10) Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, et al. Disparities in treatment rates of paediatric end-stage renal disease across Europe: insights from the ESPN/ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1377-85.
- 11) Tjaden LA, Noordzij M, van Stralen KJ, et al. Racial Disparities in Access to and Outcomes of Kidney Transplantation in Children, Adolescents, and Young Adults: Results From the ESPN/ERA-EDTA (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) Registry. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 293-301.
- 12) Weaver DJ Jr, Somers MJG, Martz K, Mitsnefes MM. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 2319-30.