透析会誌 21(7) : 665~671, 1988

小児期末期腎不全治療における腎移植の 身体的、精神的発達におよぼす影響

伊藤 克己 甲能 深雪 川口 洋 長田 道夫
永田 道子 服部 元史 小松 康宏 武田 優美子
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科
(昭和62年11月19日受付)

key words : renal transplantation, chronic renal failure, CYA, YG 性格テスト.

〈要旨〉

シクロスポリン (CYA) が使用された腎移植患児のうち術後1年以上経過観察した症例に対し、身体的、精神的成長発達および社会性の復帰について比較検討した。術後身長伸び率は prepubertal 群において術後1~2年における年間身長伸び率が平均身長伸び率を上回っていた。一方 prepubertal-pubertal, および pubertal では女児2例を除き平均伸び率より低下していた。腎移植前後における SDS の推移は prepubertal 群で -3.19 ± 1.53 から -2.80 ± 1.58 , prepubertal-pubertal 群では -2.17 ± 0.85 から -2.64 ± 1.04 , pubertal 群では -0.86 ± 0.68 から -1.17 ± 0.57 へと変化していた。GVI は prepubertal 群で平均 123.4 ± 30.2 であり, prepubertal-pubertal 群では平均 82.9 ± 39.5 を示した。ちなみに長期透析患児の GVI は $46.4 \pm 25.3\%$ であった。したがって, CYA 使用によりステロイド剤総投与量の減少ができるものの, 末期腎不全患児の最終的身長到達点を正常時に近づけるためには, 思春期前に腎移植をすることが望ましいと思われた。

移植患児の社会性の回復として授業欠席時間数を調査したところ, 透析患児では週平均4.5時間であるのに対し, 移植患児では週平均1.5時間と減少していた。性格の変化をみるために YG 性格テストを施行した。透析患児には A 型および D 型が多く, 腎移植後患児には B 型が多く認められ, 学校及び家庭での日常生活のうえで他人との協調性に欠けることが伺われた。腎移植後の精神面で生活指導に於て, 長期にわたる透析療法の継続が患児の性格形成に何らかの影響を与えていることを考慮し, 身体的回復ばかりでなく性格の変化についても十分に理解しなければならないと考えられた。

Effect of renal transplantation to physical and mental development in children with end stage renal disease.

Katsumi Ito, M. D., Miyuki Kono, M. D., Hiroshi Kawaguchi, M. D., Michio Nagata, M. D., Michiko Nagata, M. D., Motoshi Hattori, M. D., Yasuhiro Komatsu, M. D. and Yumiko Takeda, M. D.

Kidney Center, Tokyo Women's Medical College, Department of Pediatrics

We evaluated the linear growth, mental development and changes in social behavior in pediatric renal allograft recipients who underwent transplantation between 1983 and 1986, and weve treated with ciclosporin A.

The individual post transplant growth rates before and one year after transplant were compared according to developmental stage. Linear growth of patients in the pre-pubertal group approached higher centile line, but in the pubertal group, the growth curves declined.

Changes in SDS (standard deviation score) were -3.19 ± 1.53 to -2.80 ± 1.58 , -2.17 ± 0.85 to -2.64 ± 1.04 , and -0.86 ± 0.68 to -1.17 ± 0.57 in prepubertal, prepubertal-pubertal, and pubertal groups, respectively.

GVI (growth velocity index) was 123.4 ± 30.2 , 82.9 ± 39.5 and $46.4 \pm 25.3\%$ in prepubertal and prepubertal -pubertal groups and patients on long term hemodialysis, respectively.

伊藤 克己 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科
〒162 東京都新宿区河田町 8-1 (03-353-8111)

Although use of ciclosporin reduced the total corticosteroid dosage by about one half compared with conventional immunosuppressive therapy, to achieve satisfactory growth, transplantation should be done before the pubertal stage.

Changes in school attendance were also studied. Poor school attendance is one of the problems of children on hemodialysis and they miss class 4.3 hours per week. After transplantation, they miss class only 1.5 hours per week.

We also evaluated changes in character using the Yatabe-Guilford character test. Patients on hemodialysis tend to be average types and director types. After transplant, an increase in the black list type was noticed, and some were AE or AB types.

Careful attention, understanding and proper support are required in dealing with the emotional problems that may arise in the child.

緒言

小児における急性あるいは慢性腎不全の治療は成人領域と比べ保存的治療や透析療法において基本的に変わることは少ない。とくに末期腎不全患児における透析治療は小児の特殊性を考慮し、症例によって間歇的腹膜透析 (IPD)、持続的腹膜透析 (CAPD)、血液透析 (HD) のいずれか適応を決定すれば治療成績の上で大差を認めないほどにまで技術的にも進歩した。

しかしながら、たとえ透析治療の成績が向上したからといって腎移植を抜きにして小児の慢性腎不全の治療を考えることができないことも周知の事実である。ところが腎移植が末期腎不全患児の絶対的適応として扱われ盛んに行なわれるようになった現在でも、成長発育を最大の使命とする小児にとって腎移植後のステロイドの大量投与が身体的発育を阻害する大きな因子として問題になっている。さらに腎移植により末期腎不全から解放された患児がどのように社会性を回復していくかについても精神面で十分な援助が必要と考えられている。

そこで、われわれは 1983 年より、小児腎移植にシクロスポリンを導入し、既に腎移植後 1 年以上経過観察することができた症例に対し、身体的発育について検討するとともに透析患児および腎移植患児における社会性および性格の変化について比較検討したので報告する。

対象および方法

対象は免疫抑制剤としてシクロスポリン (CYA) が使用された腎移植患児のうち、少なくとも、術後 1 年以上経過観察した症例である。これらの症例を思春期前 (pre-pubertal)、思春期前→思春期 (prepubertal→pubertal) および思春期後 (pubertal) の 3 期に分類し I, II および III 群とした。なお、思春期の判定は Tanner の分類で 2 度以上をもって思春期とした。各々の移植時平均年齢は 5.8 ± 1.9 , 11.6 ± 1.2 および 16.0 ± 1.0 歳であり、経過観察平均期間は各々 1.3 ± 0.2 , 2.0 ± 0.7 および 2.5 ± 0.7 年間である (表 1)。

これら 3 群において臨床的検討を行なうとともに社会性の問題および性格の変化について、現在小学生以上の患児で学校に通学している透析患児および腎移植後患児を対象とした。

1. 身体的発育

1) 各 chronological age における身長伸びと周年齢の平均身長伸びとの比較：方法は日本人の標準成長曲線 (身長) から算出した年間平均身長伸び率を作図し、各群の移植後年間身長伸び率を比較した。

2) GVI (growth velocity index)* による比較：方法は GVI を 1 年間の身長伸び (実測値)/標準身長伸び (期待値) $\times 100$ で表し、I および II + III 群で比較した。そ

表 1 腎移植後 1 年以上経過した症例

Stage of development	Age as Tx (yr)		Duration of follow up (yr)	
	M $\pm$ SD	Range	M $\pm$ SD	Range
prepubertal (M. 2; F. 4)	5.8 ± 1.9	3.7~9.3	1.3 ± 0.2	1~1.7
prepubertal→pubertal (M. 5; F. 5)	11.6 ± 1.2	9.4~13.9	2.0 ± 0.7	1.2~3.7
pubertal (M. 2; F. 3)	16.0 ± 1.0	15.1~17.5	2.5 ± 0.7	1.0~3.2

図1 標準成長速度曲線

図2 身長伸びと骨年齢・暦年齢の関係

して GVI が 100 以上を示すものを catch up growth とした。

3) 身長発育における chronological age と腎年齢の関係。

4) 成長発育標準曲線と腎移植患児の比較：方法は昭和 57 年 (厚生省調査班) の調査による日本人身長発育標

表 2 腎移植後の身長発育増加指数

Developmental stage	GVI (%)	
	M±SD	Range
prepubertal (N=5)	124.3±30.2	94.0~153.7
prepubertal→pubertal (N=9)	82.9±39.5	21.0~130.7

表 3 腎移植の時期と標準偏差スコアの関係

Developmental stage	SDS		
	positive	0	negative
prepubertal (N=6)	5/6	0	1/6
prepubertal→pubertal (N=10)	1/10	0	9/10
pubertal (N=5)	0	4/5	1/5

準曲線に腎移植前後の身長の実測値を各々プロットし経過観察した。そして、次式により SDS (standard deviation score 標準偏差評価点) を各群において算出した。なお腎移植は↓印で図中の破線は腎移植後のステロイドが減少され隔日投与になったことを表わす。

※ SDS (standard deviation score)

$$= \frac{\text{actual height} - \text{expected mean height (for chronological age)}}{\text{standard deviation in height for age (cm)}}$$

※ GVI (growth velocity index)

$$= \frac{\text{observed height gain}}{\text{expected height gain}} \times 100 (\%)$$

2. 社会性の回復および性格の変化

小学生以上の患児で腎移植前後における通学状況および体育の授業への参加状況について調査し比較検討するとともに、11 例の腎移植患児および 29 例の透析患児において YG 性格テストを行ない辻岡らの行動プロフィールについて検討した。

結果

1. 身長発育について

1) 術後年間身長の伸びは図 1 に示す如く、prepubertal の I 群では男女児において術後 1~2 年間における年間身長の伸びが平均身長伸び率を上回っていた。一方、prepubertal→pubertal および pubertal では女児の 2 例において catch up growth を認めたが、他の男女児では平均伸び率より低下していた。

2) この結果を GVI で表せば表 1 のごとくである。すなわち 5 例の I 群患児の年間身長伸び率は

図3 身長发育曲线(標準发育曲线との比較)

図4 小学生の授業欠席状況

平均4.3h/w
(平均して1週間に14.3%欠席している)

94.0~153.7%で平均 123.4 ± 30.2 であり, prepubertal → pubertal の II 群においては $21 \sim 130.7\%$ で, 平均 $82.9 \pm 39.5\%$ を示した. ちなみに長期透析患児の GVI は $46.4 \pm 25.3\%$ であった (表2).

3) 身長发育の良否について chronological age と bone age の関係を図2に示した. 術後发育良好な症例を G および不良な症例を P で表したところ, G 群のほとんどが chronological age に比べ bone age が若く, P 群では高年齢層で両者が一致する傾向にあった.

4) 各症例で慢性腎不全に陥ってからの身長发育曲线を図3に示した. 前述した如く GVI が 100 以上, いわゆる catch up growth が認められた症例において平均値

に近づく傾向を示すが, pubertal に入ればその時点から標準曲线と同様な曲线を示した. なお, 3 群の腎移植後の SDS の変化は prepubertal の I 群において移植腎機能が低下した症例を除けば -3.19 ± 1.53 から -2.80 ± 1.58 を示し, II 群および III 群では各々 -2.17 ± 0.85 から -2.64 ± 1.04 , および -0.86 ± 0.68 から -1.17 ± 0.57 へと変化していた (表3). また, 移植後腎機能が良好なためステロイド剤減量が可能となり, 5~10 mg/日量の隔日投与になった一部の症例では, 再び catch up growth を認めた.

2. 社会性の回復について

1) 透析患児のうち (HD が週3回4~4.5時間行なわれている), 小学生10名の授業欠席時間数を図4に示した. 1週間の欠席時間数は平均4.3時間であり, これは1週間の授業時間数の14.3%に相当した. ちなみに, 中学生では準夜透析を行なっているため, 欠席時間数は平均3.9時間であり, 全体の7.6%であった.

一方, 腎移植後, 免疫抑制剤およびステロイド剤が維持投与量になれば2~4週に1回の外来通院となり, 欠席時間数は1週間に平均1.5時間と減少していた.

2) 学校における体育の授業への参加状況は図5のごとくである. 小学生では授業の見学が77.8%, 中学生で57.1%に認められ, 参加できたとしても全部の種目に参加することは不可能であった. 一方腎移植後の患児では腎機能障害を示す小中学生各々1例を除いてすべて体育

表 4 Y-G 検査プロフィールの 5 典型

典 型	英 語 名	形による名称	因 子		
			情緒安定性 DCIN	社会適応性 OCoAg	向 性 GRTAS
A 型	Average type	平 均 型	平 均	平 均	平 均
B 型	Black list type	右 寄 り 型	不 安 定	不 適 応	外 向
C 型	Calm type	左 寄 り 型	安 定	適 応	内 向
D 型	Director type	右下がり型	安 定	適応または平均	外 向
E 型	Eccentric	左下がり型	不 安 定	不適応または平均	内 向

(辻岡による)

表 5 腎移植後の発育に影響を与える因子

1. Primary renal disease
2. Statual retardation at Tx
3. Age at Tx (bone age)
4. Pubertal stage
5. Corticosteroid dosage
6. Renal function

(Broyer, 1986, Sep)

図 6 Y-G 性格テストの比較

◎ 体育授業の出席状況

◎ クラブ(運動部)活動への参加状況

図 5 透析児の体育の授業参加の状況

の授業に参加していた。なお中学生でクラブ(運動部)への参加を積極的に行なっている症例も若干認められた。

3. 性格の変化について

透析患児および腎移植後患児の YG 性格テストによるプロフィールを表 4 に示した。その結果をまとめてみれば、①透析患児には A 型 (average type=平均型) および D 型 (director type) が多かった。②腎移植後患児では B 型 (black list type) が増加するとともに AE 型 (平凡型+ノイローゼ型の混合型)、AB 型も認められるようになった。③腎移植後に A 型から B 型に移行した症例や、慢性拒絶反応によりやむなく HD を再導入した例で A 型から C 型 (適応型: calm 型) に移行した症例も認めた。

考案

本邦における小児期末期腎不全の治療に腎移植が導入されてからすでに 20 余年が過ぎ、小児腎不全研究会の調査¹⁾によれば、これまでに 18 歳以下で長期透析治療が開始された 1500 余例のうち、約 500 例が腎移植を経験したと考えられている。そして最近では体重 10 kg 以下の低体重児においても積極的に試みられるようになり、治療成績も成人領域と比べ遜色をみないまでに向上した。勿論、腎移植後の急性および慢性拒絶反応を含めさまざまな合併症について、全てが解決された訳ではない。大量の免疫抑制剤投与が感染症、消化管出血、高血圧、骨

障害、白内障さらには重篤な肝障害などの原因となり、とくに小児期腎移植において大量のステロイド剤投与が患児の成長発育障害を招き、長期管理の上で大きな問題となっている。

そこで、1980年を前後して、新たに免疫抑制剤として導入されたシクロスポリンは、従来の免疫抑制療法に比べ治療成績を向上させるとともに、ステロイド剤の減量により合併症の軽減をはかることができると期待されている。

これまで小児期（とくに、思春期前）腎移植後の成長発育が長期透析患児に比べ良好であることは多くの施設から報告されており、腎移植の時期が術後ステロイド剤投与量、暦年齢および骨年齢の面から検討されている²³⁾⁴⁵⁾。たとえば腎移植が思春期前に行なわれても術後のステロイド剤の投与量が $15 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ 以上であれば身長伸びは不良とされている。一方術後ステロイド剤が維持投与量に入ったときでは、連日投与よりも隔日投与の方が身長伸び率が優れているという報告も多い。いずれにしてもステロイド剤の投与量をいかにして減量し腎機能を保持するかが、小児の発育を左右する最大の鍵と考えられている。Broyer⁶⁾らは、小児腎移植後の発育に影響を与える因子として表5に示す事項を挙げており、とくに移植腎機能とステロイド剤投与量を強調している。すなわち、思春期前の腎移植について拒絶反応の episode が少なくステロイド剤の投与量が少なければ少ない程 catch up growth を期待することができ、術後の血清クレアチニン値が低ければ低いほど高い GVI を示す症例が多いであろうと報告している。

さらに、Brodehl⁷⁾らは従来の免疫抑制療法群とシクロスポリン併用群とは、腎移植後の発育がシクロスポリン使用群で優れており、骨年齢の成熟度はアザチオプリン使用群で遅れていたと報告している。

シクロスポリンを使用したわれわれの症例においても同様な結果が得られている。すなわち一部の症例で SDS の低下を示すものの、GVI の平均値は prepubertal で $123.4 \pm 30.2\%$ の catch up growth を認めている。さらに pubertal では骨年齢の遅れた症例で SDS の上昇を認めているが、いずれの群においても血清クレアチニン値が $1.5 \sim 2.0 \text{ mg/dl}$ 以上と中等度以上の移植腎機能障害を示す症例では、SDS の上昇を認めなかったことなど諸家の報告と一致していた。また、われわれの自験例では従来の免疫抑制療法による症例数が少ないうえに、ほとんどが思春期以後の移植例であり、シクロスポリン使用例と比較検討することができない。しかし、従来の治療プロトコールと比べステロイド剤の投与量が $1/2$ 以下に減量され、維持量も $5 \sim 10 \text{ mg/日}$ であることに加え、急

性拒絶反応の回数もおよそ半減していることなどを考慮すれば、少なくとも prepubertal の患児において身長伸びを期待することができると思われる。いいかえれば、末期腎不全患児の最終的身長発育到達点は prepubertal までどれだけ catch up growth が望めるかにあり、慢性腎不全による発育障害の少ない早期に腎移植を行なうことにより、正常児に可及的に近づけることができるものと期待している。

一方、多少とも遅れを見ながら身体的発育が順調に行なわれている患児において、いかにして社会性を獲得していくかを知ることが、患児の将来を考えるときに必要な問題点と思われる。そして、ともすれば長期透析治療により精神的自立が遅れがちで、その上、適応性がありながら目立ちたがりやで依存性の高い性格を示す傾向にある透析患児をわれわれは多数経験している⁸⁾。しかし、腎移植により透析治療という機械的な拘束から開放されたとき、患児の腎移植における生活指導は精神面での成長を含め重要な課題の一つと考えられる。

われわれの今回の調査では学校生活とくに普通学級への登校状況および体育の授業などへの参加状況について検討したが、透析患児と比べ身体的理由による欠席は一部の重篤な肝障害を除いて認められず、すべて平常の学校生活が可能であり、集団生活への適応性は十分なものと思われた。しかしながら、患児性格テストにおける行動に関するプロフィールでは black list type が多く認められ、学校および家庭での日常生活のうえで、他人との協調性に欠けることが伺われる結果であった。

いずれにしても、身体的発育ばかりでなく精神的成長発達についても患児の性格の変化を十分に把握し、術後の長期管理計画をたてることが望ましいと思われる。勿論、患児が社会性を獲得してゆく上で、就学をはじめとして、卒後の問題なども含めた幅広い対応が必要であることはいうまでもない。運動部のクラブ活動に参加できるほど身体的には正常児と変らない完全な回復を見る患児では、一般社会からの適切な助力と指導が必要と思われた。

結論

CYA 使用による腎移植患児の術前・術後における身体的、精神的成長発育および社会性の復帰について比較検討した。その結果、CYA 使用によりステロイド剤総投与量の減少はできるものの、末期腎不全患児の最終的身長到達点を正常児に近づけるためには、思春期前に腎移植をすることが望ましいと思われた。そして、腎移植後の精神面での生活指導においては、長期にわたる透析療法の継続が患児の性格形成に何らかの影響を与えていることを考慮し、身体的回復ばかりでなく性格の変化につ

いても十分に理解しなければならないと考えられた。

なお本論文の要旨は、第32回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) 伊藤克己：小児腎不全研究報告。本邦における小児慢性腎不全患児の現況 第9回小児腎不全会誌 1988；（印刷中）
- 2) SO, S. K., chong, PN, Najarian, JS, Mauer, SM, Simmons, RL and Nevins, TE : Growth and development in infants after renal transplantation. J. Pediat. ; 110, 343~349, 1986.
- 3) French, C. B. and Genel, M. : pathophysiology of growth failure in chronic renal insufficiency. Kidney Inter. ; 30, S-59~S-64, 1984.
- 4) Fennell, R. S., Love, J. T., Carter, RL. Hudson, TM. Pfaff, WW. Howard, RJ. VanDeusen, W, Garin, BH, Irvani, A, Walker, RD and Richard, GA : Statistieal analysis of statural growth following Kidney transplantation, Eur. J. Pediatr. ; 145, 86-89, 1986.
- 5) Ingelfinger, J. R., Grupe, W. E., Harmon, WE, Fernbach, SK and Levey, RH : Growth acceleration following renal transplantation in children less than 7 years of age. Pediatrics ; 62, 255~259, 1981.
- 6) Patter, D., Fedusk, N., Melzer, J, Garovoy, M, Hopper, S, Duca, R and Salvatierra, O : Twenty years of renal transplantation in children. Pediatrics ; 77, 465~470, 1986.
- 7) 長谷川昭・星長清隆, 木村太紀, 川村 猛, 中原千恵子, 本田雅敬, 長谷川 理, 伊藤, 拓：小児腎移植におけるステロイド投与方法の検討。小児科臨床；35, 117~125, 1982.
- 8) Broyar, M. : Growth after transplantation. 小児腎不全研究会誌；7, 39~49, 1987.
- 9) Brodehl, J., Offner, G., Hoyer, PF, Krohn, HP and Juppner, H. : Growth after renal transplantation comparison of conventional immunosuppression with Cyclosporin A. 小児腎不全研究会誌；7, 31~38, 1987.
- 10) 伊藤克己, 永田通子, 鄭 城子：透析療法を受けている小児家族の精神的ケア。小児看護；8, 600~606, 1985.