慢性腎不全児の成長発育に関する検討

水野 愛子 佐久間 進* 門脇 純一** 星井 桜子**

中村 雄二*** 濱口 武士****喜多 青三*****

国立療養所中部病院小児科 同道北病院小児科* 同西札幌病院小児科** 同広島病院外科***

同香川小児病院小児科**** 同東徳島病院外科*****

(平成1年4月1日受付・平成1年6月20日受理)

key words : 成長発育, 慢性腎不全, 血液透析, CAPD, 腎移植

〈要旨〉

国立療養所 21 施設における小児期末期腎不全患者 118 例の成長発育の実態をアンケート調査した。発症/発見時の Z スコア (mean±SE) は、身長 -0.60 ± 0.26 、体重 -0.46 ± 0.18 で、先天性腎尿路奇形群で低値であった。透析導入時の Z スコアは、身長 -1.63 ± 0.19 、体重 -1.37 ± 0.12 と発症/発見時より有意に低下し、先天性腎尿路奇形・慢性腎盂腎炎群で低値であった。最終観察時の Z スコアは、身長 -2.16 ± 0.21 、体重 -1.73 ± 0.11 とさらに低下し、先天性腎尿路奇形・慢性腎盂腎炎・一次性糸球体腎炎群で低い傾向があった。導入後の治療法 (HD, CAPD, 腎移植) による成長発育状態の差異は認められず、どの治療法によっても経過とともに Z スコアの悪化傾向を認めた。Z スコアの改善例は、導入時発育の高度遅延例が多く、増悪例は軽度のものが多かった。15 歳以上の女子 19 例中初潮がない 4 例は、身体発育高度遅延例が多かった。

Growth and sexual maturation in children with end-stage renal failure

Aiko Mizuno, M. D., Susumu Sakuma, M. D.*, Junichi Kadowaki, M. D.**, Sakurako Hoshii, M. D.**, Yuji Nakamura, M. D.***, Takeshi Hamaguchi, M. D.****, Seizo Kita, M. D.*****

Department of Pediatrics, National Chubu Hospital; National Dohoku Hospital*; National Nishi-Sapporo Hospital**; National Hiroshima Hospital***; National Kagawa Children's Hospital****; National Higashi-Tokushima Hospital*****

Growth and sexual maturation in 118 children with end-stage renal failure were investigated through questionnaires in 21 national sanatoriums. At disease onset and/or detection, the Z scores of body height (BH) and body weight (BW) (mean±SE) were -0.60 ± 0.26 and -0.46 ± 0.18 respectively. The scores were comparatively lower in patients with congenital renal/urinary tract anomaly. At the beginning of dialysis, Z scores decreased significantly to -1.63 ± 0.19 (BH) and -1.37 ± 0.12 (BW), and those in patients with congenital anomaly or pyelonephritis were lower than those in others. At the final check-up, Z scores decreased further to -2.16 ± 0.21 (BH) and -1.73 ± 0.11 (BW) and were lower in those with congenital anomalies, pyelonephritis or primary glomerulonephritis. There was no significant difference in growth according to the kind of treatment (HD, CAPD or transplantation); all treatments were associated with progressive decreasing Z scores. Most of the cases with improved Z scores had presented severe growth retardation at the beginning of dialysis, while those with worsening Z scores showed slight retardation. Of 19 girls above 15 years old, four had no menarche and showed severe growth retardation.

はじめに

小児期慢性腎不全患者の合併症のうち、成長発育障害は主要なものの一つであり、その実態を把握して、適切

な治療管理を行うことは、意義のあることと思われる。

今回、国立療養所における末期腎不全児の成長発育の実態についてアンケート調査を行って、原疾患との関係・病期による変化・治療法による差異について検討した。

水野 愛子 国立療養所中部病院小児科

〒474 大府市森岡町源吾 36-3 (0562-46-2311)

表 1 研究参加施設，回答者および患者数

研究参加施設	回答者	患者数
国立療養所 北 病 院：佐久間進		1
西 札 幌 病 院：門脇純一，菅原宏見，星井桜子		40
岩 木 病 院：黒沼忠由紀		3
山 形 病 院：佐藤千香子		2
西多賀病院：古山美智子		11
福 島 病 院：藤野純子，仁保幸次		1
千葉東病院：倉山英昭		7
神奈川病院：榊原達郎		1
医 王 病 院：本家一也		1
東松本病院：森 哲夫		3
長 良 病 院：山田重昭		1
中 部 病 院：水野愛子		19
三 重 病 院：吉住 完，羽根康之		7
兵庫中央病院：溝尻素子		1
広 島 病 院：中村雄二		1
香 川 病 院：浜口武士		9
東徳島病院：喜多青三		3
西別府病院：古瀬昭夫		2
福岡東病院：教正院靖子		1
南福岡病院：西間三馨，桐野良二		1
南九州病院：上村孝子		3
計		118

対象と方法

調査対象は18歳以下で慢性透析あるいは腎移植を受けたか，それとほぼ同等の腎機能に至った慢性腎不全患者とし，1)腎疾患の発症あるいは発見時 2)透析導入時 3)最終観察時の三点における身長・体重をアンケート調査した。アンケートは，血液透析設備あるいは小児科を有する国立療養所の計53施設に送付した。

得られた各症例の値はZスコアで表し，疾患群別・治療法別にZスコア(SDスコア)を算出し，ウェルチの方法によりt検定を行った。Zスコアは，各個人の値を昭和55年度厚生省乳幼児身体発育値および昭和55年度学校統計調査報告書による同年齢児の平均値+Z×標準偏差として表した際のZの値であり，またZスコア年次変化量(ΔZ)は(最終観察時Zスコア-導入時Zスコア)/導入後観察年数である。

結果

27施設から回答を得(回収率50.9%)，内，上記対象を有し調査結果を回収できたのは21施設であった(表1)．総患者数は118例(男69，女49)である。

1. 原疾患

118例の原疾患は一次性および二次性糸球体疾患が73例(61.8%)と最も多く，一次性は62例(52.5%)でその内訳は慢性糸球体腎炎27例，IgA腎症4例，RPGN2例，MPGN5例，ネフローゼ症候群24例(FGS12，微

表 2 小児末期腎不全118例の原疾患

群	原疾患	男	女	計(%)
1	糸球体疾患	47	26	73(61.8)
	A：一次性	44	18	62(52.5)
	慢性糸球体腎炎	18	10	28(23.7)
	IgA腎症	3	1	4(3.4)
	急速進行性腎炎	1	1	2(1.7)
	膜性増殖性腎炎	3	1	4(3.4)
	ネフローゼ症候群	19	5	24(20.4)
	微小変化群	1	0	1(0.8)
	FGS	9	3	12(10.2)
	腎炎性	4	2	6(5.1)
	不明	5	0	5(4.3)
	B：二次性	3	8	11(9.3)
	紫斑病性腎炎	3	3	6(5.1)
	ループス腎炎	0	4	4(3.4)
	多発性動脈周囲炎	0	1	1(0.8)
2	慢性腎盂腎炎	3	2	5(4.3)
	逆流性腎症	2	1	3(2.5)
3	代謝性腎疾患			
	糖原病	1	0	1(0.8)
4	先天性腎尿路奇形	8	11	19(16.1)
	低形成	4	7	11(9.4)
	オリゴメガネフロニア	2	1	3(2.5)
	ネフロノフチジス	0	2	2(1.7)
	嚢胞性腎疾患	1	0	1(0.8)
	神経因性膀胱	1	1	2(1.7)
5	アルポート症候群	7	3	10(8.5)
6	その他	0	2	2(1.7)
	急性尿細管壊死	0	1	1(0.8)
	ウィルムス腫瘍	0	1	1(0.8)
7	不明	1	4	5(4.3)
計		69	49	118(100.0)

少変化群1，腎炎性6，不明5)であり，また二次性は11例(9.3%)で，紫斑病性腎炎6例，ループス腎炎4例，多発性動脈周囲炎1例であった。次に多いのは先天性腎尿路奇形19例(16.1%)で，内訳は低形成11例，オリゴメガネフロニア3例，ネフロノフチジス2例，多発性嚢胞腎1例，神経因性膀胱2例であった。アルポート症候群は10例(8.5%)，慢性腎盂腎炎/逆流性腎症8例(6.8%)，その他，糖原病1例，急性尿細管壊死1例，ウィルムス腫瘍1例があり，5例が不明であった(表2)。

2. 転帰

118例中116例が透析に導入され，13例が死亡し，36例が腎移植を受けた。1987年8月現在転帰の明らかな100例中，透析中のものが61例，移植腎で生存中のものが22例，死亡したものが17例である(図1)。

3. 発症あるいは発見時の発育とZスコア

39例中，身長が-2SD以下のものは7例(17.9%)，体重では5例(12.8%)，2SD以上のものは身長で1例

図 1 小児末期腎不全 118 例の転帰
(1972.2～1987.8)

表 3 発症/発見時の身長および体重 Z スコア

原疾患群	身長		体重	
	N	M±SE	N	M±SE
1 糸球体疾患	26	0.05±0.20	25	-0.13±0.17
一次性糸球体腎炎	14	-0.01±0.29	13	-0.23±0.27
ネフローゼ症候群	7	-0.25±0.22	7	-0.04±0.12
二次性糸球体腎炎	5	0.63±0.58 *	5	0.12±0.45
2 慢性腎盂腎炎	0		0	
3 代謝性腎疾患	1	-4.57	1	-2.59
4 先天性腎尿路奇形	8	-1.97±0.50	9	-1.10±0.39
5 アルポート症候群	2	-0.03±0.62	2	0.26±0.47
6 その他	1	0.13	1	0.44
7 不 明	1	4.50	1	-3.20
計	39	-0.60±0.26	39	-0.46±0.18

* : p<0.01

表 4 導入時の身長および体重 Z スコア

原疾患群	身長		体重	
	N	M±SE	N	M±SE
1 糸球体疾患	57	-1.25±0.24	58	-1.27±0.15
一次性糸球体腎炎	33	-1.35±0.32	33	-1.48±0.19 *
ネフローゼ症候群	18	-1.26±0.46	17	-1.11±0.26 *
二次性糸球体腎炎	6	-0.63±0.46	8	-0.72±0.40
2 慢性腎盂腎炎	5	-2.13±0.49 *	5	-1.93±0.17 *
3 代謝性腎疾患	1	-7.87 *	1	-3.78 *
4 先天性腎尿路奇形	17	-2.58±0.50	18	-1.58±0.29
5 アルポート症候群	7	-1.72±0.38	8	-1.81±0.34
6 その他	2	-0.21±0.67	2	0.72±0.21
7 不 明	2	-1.15±0.68	2	-0.22±0.30
計	91	-1.63±0.19	94	-1.37±0.12

* : p<0.01 ** p<0.05

(2.6%), 体重で 2 例 (5.1%) であった。

39 例の身長の Z スコア (mean±SE) は -0.60±0.26, 体重のそれは -0.46±0.18 で, 疾患別には, 先天性腎尿路奇形の身長は -1.97±0.50 と最も低く, 一次性糸球体疾患 (-0.05±0.20) との間に有意差が認められた (p<0.01)。また, 糖原病と原疾患不明の各 1 例に高度の発育障害を認めた (表 3)。

4. 透折導入時の発育と Z スコア

91 例中, 身長が -2 SD 以下のものは 30 例 (33.0%), 体重では 24 例 (26.4%), 2 SD 以上のものは身長・体重ともに無かった。

91 例の身長の Z スコア (mean±SE) は -1.63±0.19, 94 例の体重のそれは -1.37±0.12 で, 身長・体重ともに発症/発見時より有意に低下し (p<0.01, p<0.001), 先天性腎尿路奇形群 (-2.58±0.50) は糸球体疾患群 (-1.25±0.24)・ネフローゼ症候群 (-1.26±

0.46)・二次性糸球体腎炎 (-0.72±0.40) との間に有意差を認めた (各 p<0.05, p<0.05, p<0.01)。また, 慢性腎盂腎炎の体重は -1.93±0.17 で, 糸球体疾患群 (-1.27±0.15) との間に有意差があった (p<0.05)。糖原病の 1 例は, 身長 -7.87, 体重 -3.78 と著明な低下を示した (表 4)。

5. 最終観察時の発育と Z スコア

87 例中, 身長が -2 SD 以下のものは 41 例 (47.1%), 体重では 32 例 (36.8%), 2 SD 以上のものは身長・体重ともに無かった。

87 例の身長の Z スコア (mean±SE) は -2.16±0.21, 90 例の体重のそれは -1.73±0.11 で, 導入時に比しさらに低下する傾向 (p<0.10, p<0.20) があり, 疾患別には, 先天性腎尿路奇形の身長は -2.77±0.45 で, 二次性糸球体腎炎との間に有意差が認められた (p<0.05)。また, 原疾患不明の 4 例 (-3.17±0.49) と糖原

表 5 最終観察時の身長および体重 Z スコア

原疾患群	身長		体重	
	N	M±SE	N	M±SE
1 糸球体疾患	51	-1.83±0.27	52	-1.60±0.14
一次性糸球体腎炎	26	-2.18±0.43	27	-1.69±0.22
ネフローゼ症候群	17	-1.73±0.38	17	-1.64±0.21
二次性糸球体腎炎	8	-0.95±0.47	8	-1.20±0.23
2 慢性腎盂腎炎	4	-2.40±0.68	5	-2.40±0.37
3 代謝性腎疾患	1	-8.16	1	-3.98
4 先天性腎尿路奇形	19	-2.77±0.45	19	-1.75±0.28
5 アルポート症候群	5	-1.85±0.46	6	-1.63±0.38
6 その他	3	-0.57±0.45	3	-1.36±0.32
7 不明	4	-3.17±0.49	4	-2.31±0.63
計	87	-2.16±0.21	90	-1.73±0.11

*: p<0.05

図 2 治療法と ΔZ (Z スコア年次変化量)

表 6 ΔZ 低値例と高値例の検討

疾患名	ΔZ<-0.5 n=11		ΔZ>0 n=7	
	慢性糸球体腎炎	2 例	慢性糸球体腎炎	1 例
	IgA 腎症	1	慢性腎盂腎炎	1
	膜性増殖性腎炎	2	低形成腎	2
	紫斑病性腎炎	1	oligomega	
	NS (FGS)	3	nephronia	1
	NS (MC)	1	Alport 症候群	1
	糖原病	1	不明	1
ΔZ (中央値)	-0.74(0.54~-1.04)		0.39(0.03~0.88)	
導入時 Z (中央値)	-1.2(-0.2~-7.5)		-3.0(-1.5~-5.3)	
導入時年齢 (平均)	11 歳 2 月		12 歳 8 月	
最終観察時年齢 (平均)	13 歳 4 月		17 歳 1 月	
治療法	HD	5 例	HD	3 例
	TX	3	TX	2
	CAPD	3	CAPD	2

NS: ネフローゼ症候群 FGS: 巣状糸球体硬化症 MC: 微小変化群

HD: 血液透析, TX: 腎移植

病の 1 例 (-8.16) も著明な身長の発育遅延があった (表 5)。

6. 治療法と Z スコア年次変化量 (ΔZ)

透析導入後 1 年以上経過を観察した 47 例について、治療法により血液透析 (HD) 群・CAPD 群・腎移植 (TX) 群の 3 群に分けて、Z スコアの年次変化量 (ΔZ) を比較した。身長 ΔZ は HD 群 (n=26) -0.24±0.08, CAPD 群 (n=10) -0.30±0.16, TX 群 (n=11) -0.22±0.11, 全体で -0.25±0.06 と各疾患群に差を認めなかった。体重 ΔZ は HD 群 (n=26) -0.19±0.07, CAPD 群 (n=10) -0.10±0.12, TX 群 (n=11) 0.04±0.05, 全体で -0.14±0.05 と TX 群がやや良好なるも有意差はなかった。但し、この 3 群の導入時身長 Z スコアは、HD 群 -1.33±0.41, CAPD 群 -3.04±0.69, TX

群 -1.33±0.45 と CAPD 群が HD 群・TX 群に比し低い傾向があり (p<0.05, p<0.10), 観察期間 (月) の中央値も CAPD 群 (17.5) が HD 群 (30.5), TX 群 (41) に比し短かった (図 2)。

7. 身長 ΔZ の低値例・高値例

身長 ΔZ が -0.5 以下の例は 11 例で、糖原病の 1 例を除き全て糸球体疾患であり、導入時 Z スコアは 7 例が -2 SD 以内にあった。治療法には一定の傾向は認めなかった。ΔZ が 0 より大きいのは 7 例で、うち糸球体疾患は 1 例のみで、慢性腎盂腎炎、先天性腎尿路奇形、アルポート症候群など導入時 Z スコアが -2 SD より低いものが 5 例と多かった。また、治療法には一定の傾向はなかった (表 6)。

図3 末期腎不全女児における最終観察時年齢と月経の有無

8. 初潮について

月経の有無について回答のあった37例中、15歳以上のものは19例で、うち4例(21.1%)で月経が発来していなかった。そのうち3例は最終観察時年齢が19から20歳にあり、慢性腎炎・FGS・慢性腎盂腎炎で、最終Zスコアが -3 SD以下であった(図3)。

考案

小児期慢性腎不全患者においては、36～68%に成長発育障害が認められる¹⁾と報告されており、この問題の解決は患者の健全な self body image を培い、社会復帰への精神的・肉体的 handicap を取除く意味で重要と思われる。

今回の調査によれば、身長が -2 SD以下の患児は、発症/発見時で17.9%、透析導入時で33.0%、最終観察時で47.1%と経過を追うにしたがって増加する傾向がみられ、Zスコアも発症/発見時 -0.60 ± 0.26 (mean $\pm$ SE)、透析導入時 -1.63 ± 0.19 、最終観察時 -2.16 ± 0.21 と低下した。一方、体重についても -2 SD以下の患児が発症/発見時で12.8%、透析導入時で26.4%、最終観察時で36.8%と増加し、Zスコアも発症/発見時 -0.46 ± 0.18 、透析導入時 -1.37 ± 0.12 、最終観察時 -1.73 ± 0.11 と低下した。このことは、一般に慢性腎不全児の成長発育は、保存療法中も透析/移植導入後も経過を追って正常児との較差が増大することを示している。

腎不全時の成長発育障害の原因としては、尿毒性物質の蓄積、Ca・P代謝障害に基づく骨病変、内分泌学的異常、糖・蛋白・脂質代謝異常を含めた栄養障害、貧血、アシドーシスなど多くがあげられるが、腎不全の原疾患の種類や発症様式、合併症などにより成長発育障害の程

度も異なる。今回の検討では、先天性腎尿路奇形例と糖尿病例で発見時から著しい遅延を認め、これは、乳幼児期における最も発育の盛んな時期から持続する腎機能障害と他の合併した障害に起因すると思われる。また、慢性腎盂腎炎例も透析導入時に発育遅延傾向がみられ、腎不全状態の期間の長さや尿管障害が影響すると思われる。したがって、先天性疾患群・慢性腎盂腎炎群では乳幼児期における早期発見・早期治療管理が不可欠であろう。

末期腎不全期の治療法による発育状況の差異については、CAPD例でHD例より良い結果を得ているとの報告^{2,3)}がある。腎移植例での報告では、移植後には移植時点よりさらに遅延傾向が増強するとするもの^{1,4,5)}や、CAPDと同程度であるとするもの²⁾、移植1年以降約6割が正常の発育速度を示したとするもの⁶⁾、乳児例での良好な結果⁷⁾など様々である。CAPDのHDに対する優位性の理由としては、食事制限の緩和によるカロリー摂取の増加、アシドーシスの改善、RODの軽快などがあげられ、移植のそれとしては、腎機能の回復、新しい免疫抑制剤による生着率の改善とステロイド節減効果があげられる。今回の retrospective な検討では、CAPD群・移植群のHD群に対する優位性は認められず、三者ともほぼ同程度であった。ただし、現在までの治療法に選択においては、HDを行いたい低体重児にCAPDが多用され、腎移植移行例は比較的全身状態の良い症例であるなどの事実があり、今回の対象もCAPD導入症例の身長Zスコアが有意に低値であることが三者の公正な比較を困難にしている。いまだCAPDの症例数が少なく、観察期間も短期間であることから、今後継続した検討が必要である。

透析導入以降の発育が改善を示す($\Delta Z > 0$)例と著しく増悪を示す($\Delta Z < -0.5$)例について検討した結果では、改善を示すものは導入時の発育障害が著しく、増悪を示すものは軽度であることがわかり、発育程度が治療法による影響とは考えられなかった。したがって、著しい発育障害を有する腎不全児では、早期に透析導入したほうが発育には有利と考えられるが、 -2 SD以下から -2 SD以内に入ってくるものはむしろ例外的であり、多くは期待できない。

性的発育の指標として、月経の有無を調査したところ、15歳以上の19例中4例で初潮がみられなかった。腎不全例で初潮の平均年齢が15.3歳との報告⁸⁾もあり、一般に遅延傾向があるとされている。4例中3例は最終観察時Zスコアが -3 SD以下の高度発育障害例であり、身体発育遅延例では性的発育の遅延も伴うことが示唆された。

結論

国立療養所 21 施設を対象として、小児期末期腎不全患者の成長発育についてアンケート調査を行い、以下の結論を得た。

1. これまでに経験した症例は 118 例で、1987 年 8 月現在 2 例が透析導入前、61 例が透析により生存、22 例が腎移植により生存、17 例が死亡、16 例は不明である。

2. 発症/発見時の Z スコアは身長 -0.60 ± 0.26 (39 例)、体重 -0.46 ± 0.18 (39 例) で、先天性腎尿路奇形で低い傾向があった。

3. 透析導入時の Z スコアは、身長 -1.63 ± 0.19 (91 例)、体重 -1.37 ± 0.12 (94 例) で、先天性腎尿路奇形・慢性腎盂腎炎で低い傾向があった。

4. 最終観察時の Z スコアは、身長 -2.16 ± 0.21 (87 例)、体重 -1.73 ± 0.11 (90 例) で、先天性腎尿路奇形・慢性腎盂腎炎・一次性糸球体腎炎で低い傾向があった。

5. 導入後の治療法と発育との間に関係は見られず、どの治療法でも Z スコアは悪化する傾向にあったが、今後の検討を要する。

6. 導入後の発育が導入前に比し改善する例は導入時 Z スコアが著しく低いものが多く、著しく悪化する例は導入時 Z スコアが正常に近いものが多かった。

7. 15 歳以上の女兒 19 例中 4 例に初潮がみられず、身体発育高度遅延例が多かった。

稿を終わるにあたり、アンケート調査に御協力いただきました全国療養所の諸先生方に心から感謝いたします。

なお、この論文の要旨は第 31 回日本腎臓学会総会において

発表された。

文献

- 1) Potter DE, Greifer I : Statual growth of children with renal disease, *Kidney Int* 14 : 334-339, 1978
- 2) Fennel III RS, Orak JK, Hudson T, Garin EH, Iravani A, Van Deusen WJ, Howard R, Pfaff WW, Walker III D, Richard GA : Growth in children with various therapies for end-stage renal failure. *Am J Dis Child* 138 : 28-31, 1984
- 3) Yoshioka T, Iitaka K, Sakai T : Growth velocity and nutritional status in young children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis : 北里医学 16 : 7-13, 1986
- 4) 吉田義幸, 酒井 糾, 吉岡俊正, 飯高喜久雄, 河西紀昭, 糸満憲盛 : 腎移植後の骨病変の変化と成長。腎と透析 18 : 631-636, 1985
- 5) 上山泰淳, 本田雅敬, 長谷川理 : 小児腎移植後の成長 (第 22 回日本移植学会総会)。移植 21 : 170, 1986
- 6) R van Diemen-Steenvoorde, Donckerwolcke RA, Brackel H, Wolff ED, de Jang MCJW : Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr* 110 : 351-356, 1987
- 7) So SKS, Chang P-N, Najarian JS, Mauer M, Simmonds RL, Nevins TE : Growth and development in infants after renal transplantation. *J Pediatr* 110 : 343-350, 1987