

5 小児の成長障害にどう対処するか？

POINT

- 成長障害は小児 CKD-MBD の主要な症候である。
- その病態には、MBDに加えて、原疾患、腎不全発症年齢、エネルギー摂取不良、代謝性アシドーシス、成長ホルモン-成長因子系の異常など、多くの要因が関与している。
- 治療のポイントは第一に発症予防であり、CKD ステージ早期から血清 P、Ca 値、副甲状腺機能を適切に管理し、そして可能なかぎり早期に腎移植を成功させることが重要である。
- 成長障害に留意した小児 CKD-MBD 治療はなかなか難しいのが現状である。

I. なぜ成長障害が問題なのか

成長障害は小児 CKD 患者に特徴的かつ重大な合併症であり、小児 CKD-MBD の主要な症候である¹⁾。成長障害は体の痛みはないものの、子どもの“心の痛み”を引き起こす重要な症候である。たとえば、極端な低身長は学童期ではいじめや登校拒否の、また思春期では異性に対する劣等感（body image 障害）の原因となる。また、低身長を呈した小児 CKD 患者は入院率が高く、死亡リスクも約 2～3 倍高いこと²⁾、さらに社会生活の質（学歴、就職、結婚など）の低下にも繋がる³⁾ことが明らかにされている。

II. CKD に伴う成長障害の病態

その病態には、MBDに加えて、原疾患、腎不全発症年齢、エネルギー摂取不良、蛋白質・アミノ酸代謝異常、代謝性アシドーシス、電解質異常、貧血、そして成長ホルモン（GH）-成長因子系の異常など、多くの要因が

関与している^{1),4)}（図 3-5-1）。

GH の生物学的効果は、肝で合成される IGF（insulin-like growth factor）-I を介する機序と、GH 自体の細胞膜受容体との結合を介した機序で現れる。CKD では、IGF-I 生物活性の低下と GH 受容体の減少（GH 抵抗性）がみられる。IGF-I 生物活性低下の機序としては、IGF 結合蛋白（IGFBP-3 など）の腎クリアランスの低下による血中増加と、それに伴う遊離型 IGF-I の減少が考えられている。小児 CKD 患者に対するリコンビナントヒト GH（rhGH）療法の理論的根拠は、rhGH を投与することによって、蓄積した IGF 結合蛋白濃度以上に IGF-I 濃度を増加させることで、遊離型 IGF-I 濃度（IGF-I 生物活性）を高めようとするものである⁵⁾。1980 年代後半から rhGH の臨床応用が始まり、1997 年には、わが国でも rhGH 療法が保険適応になっている⁴⁾。

III. 予防と治療のポイント

小児 CKD 患者の MBD 管理上のポイント

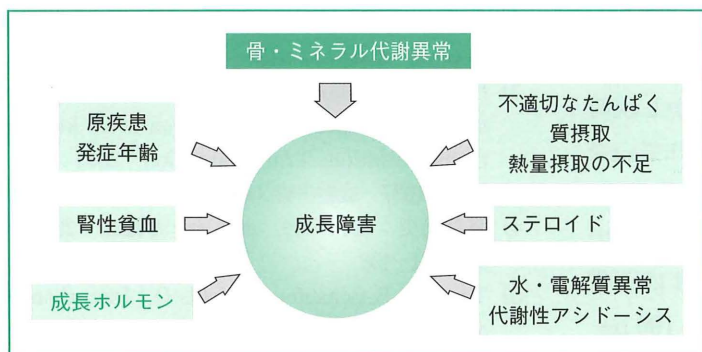


図 3-5-1 CKD の成長障害に関与する因子

CKD に伴う成長障害の病態には、骨・ミネラル代謝異常に加えて、原疾患、発症年齢、不適切なたんぱく質摂取、エネルギー摂取量の不足、代謝性アシドーシス、そして電解質異常、貧血、尿毒素、そして成長ホルモン-成長因子系の異常など、多くの要因が関与している。

は、第一に発症予防であり、CKD ステージ早期から血清リン (P)、カルシウム (Ca) 値、副甲状腺機能を適切に管理し、そして先行的腎移植も積極的に考慮して可能な限り早期に腎移植を成功させる (透析期間を可及的に短くする) ことが重要である。

また、CKD に伴う成長障害は、図 3-5-1 に示した多彩な要因により惹起されるため、基本的な治療方針は、それぞれの因子を丹念に根気よく治療していくことである。

しかしながら、小児は、体重当りの必要摂取たんぱく質量が成人に比べて多いため高 P 血症になりやすいこと、活性型ビタミン D₃ パルス療法にて二次性副甲状腺機能亢進症に伴う骨病変は改善したものの、一部の症例は低回転骨となり成長障害が増悪したとの報告⁶⁾があること、さらに rhGH 療法により二次性副甲状腺機能亢進症が悪化したとの報告⁷⁾もあり、成長障害に留意した小児 CKD-MBD 治療はなかなか難しいのが現状である^{8), 9)}。

1. 骨関節変形

荷重負荷が増大する乳幼児 CKD 患者では骨関節変形をきたしやすく、股関節、膝関節、足関節の変形が認められる (図 3-5-



図 3-5-2 小児 CKD 患者の骨関節変形

股関節、膝関節、足関節の著明な変形を認める。

2)。さらに、乳幼児 CKD 患者は骨幹端の拡大・不整・毛羽立ちなどのくる病性骨変化を呈するため、X 線写真による評価が必要不可欠である。

2. 血清 P, Ca 値の管理

血清 Ca 濃度は糸球体濾過量 (GFR) が 15 mL/min/1.73 m² 前後までは正常範囲内に保たれるが、血清 P 濃度は GFR が 30 mL/min/1.73 m² を下回ると上昇し始めるとされる⁹⁾。そのため、CKD ステージが進行して血清 P 値が年齢相当の正常上限を超えてきた場合には、P 摂取量の制限を開始する。ただし、成長を考慮してたんぱく質の過度な摂取制限はすべきではなく、P の含有量が多い食品・食材を減らすといった栄養指導が重要である。また乳幼児では P 含有量を減らした治療用特殊ミルクを使用する。

3. 副甲状腺機能の管理：管理目標 PTH 値

一般的には GFR が 40 mL/min/1.73 m² 前後を下回ると血清副甲状腺ホルモン (PTH) 値の上昇が認められるようになる⁹⁾。

小児の場合には、骨病変や異所性石灰化の問題に加えて成長への影響も考慮して管理目標PTH値を決める必要がある。しかし現時点では、一定のコンセンサスは得られていない¹⁰⁾。日本透析医学会ガイドライン¹¹⁾では、「血清PTH値は、CKDステージ2、3までは正常値範囲内に、CKDステージ4は正常上限値の1.5倍程度（intact PTHで100 pg/mL）以内に、CKDステージ5、5Dは正常上限値の1.5～4.5倍程度（intact PTHで100～300 pg/mL）で管理することが望ましい」としたが、管理目標PTH値については今後さらに検討が必要な事項である。

4. rhGH療法

GFRが60 mL/min/1.73 m²を下回ると成長障害が明らかになってくる¹⁾。その病態には、前述したように多くの要因が関与しているが、rhGH療法の効果と安全性が明らかにされている¹⁾。rhGH療法の合併症として大腿骨頭端すべり症が知られているため¹²⁾、治療前に骨合併症の状態を評価しておく必要がある。また、rhGH療法により血清PTHが上昇することも知られているため⁷⁾、治療開始前に血清P値とPTH値を適正にコントロールしておくこと、さらに治療中は副甲状腺機能の注意深いモニターが必要で、二次性副甲状腺機能亢進症が増悪した場合には、rhGH療法を一時中止する^{9), 11)}。なお、rhGH療法は残存腎機能への悪影響はないことが示されている¹³⁾。

文 献

- 1) Haffner D, Nisell R : Growth and puberty in chronic kidney disease. Geary DF, Schaefer F (eds) : Comprehensive Pediatric Nephrology. 2008, 709-732, Mosby, Philadelphia
- 2) Furth SL, Hwang W, Yang C, et al : Growth failure, risk of hospitalization and death for

children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17 : 450-455 観察研究（後向き）

- 3) Broyer M, Bihan CL, Charbit M, et al : Long-term social outcome of children after kidney transplantation. *Transplantation* 2004 ; 77 : 1033-1037 観察研究（後向き）
- 4) 服部元史 : 成長障害. ホルモンと臨床 2008 ; 56 : 431-438
- 5) Tonshoff B, Schaefer F, Mehls O : Disturbance of growth hormone-insulin-like growth factor axis in uraemia. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 654-662
- 6) Kuizon BD, Goodman WG, Juppner H, et al : Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CCPD. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 205-211 RCT以外の介入研究
- 7) Sieniawska M, Panczyk-Tomaszewska M, Ziolkowska H : The influence of growth hormone treatment on bone metabolism in dialysis patients. *Br J Clin Pract* 1996 ; (Suppl 85) : 61-63 RCT以外の介入研究
- 8) Schmitt CP, Mehls O : Disorders of bone mineral metabolism in chronic kidney disease. Geary DF, Schaefer F (eds) : Comprehensive Pediatric Nephrology. 2008, 773-792, Mosby, Philadelphia
- 9) Wesselin-Perry K, Salusky IB : Chronic kidney disease mineral and bone disorder. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, et al (eds) : *Pediatric Nephrology*. 2009, 1755-1783, Springer, Heidelberg
- 10) Waller S : Parathyroid hormone and growth in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 195-204
- 11) 日本透析医学会 : 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌 2012 ; 45 : 301-356
- 12) Prasad V, Greig F, Bastian W, et al : Slipped capital femoral epiphysis during treatment with recombinant growth hormone for isolated, partial growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 397-399 観察研究（後向き）
- 13) Mahan JD, Warady BA : Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease : a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 917-930（服部元史）