

領域横断的視点による 腎・泌尿器疾患の 診療

総編集○加藤元博 東京大学

専門編集○張田 豊 東京大学

刊行にあたって

小児科医は子どもたちの総合的な健康を支える専門家です。日々の診療では、多様な症候や疾患に向き合う必要があります。一方で、医学の進歩により小児医療は高度化・複雑化し、現場では常に新たな知見や技術が導入され、変化を続けています。病態解明の進展によって、従来の考え方方が根本から見直される疾患も増えてきました。また、技術の発展は、新たな検査法や診断法・治療法として次々と診療に取り入れられています。

こうした変化に適切に対応するためには、科学的なエビデンスを知るだけではなく、それをどのように解釈し、活用するかという技術が必要です。また、小児診療では臨床研究による十分なエビデンスが限られている場面も多くあり、臨床経験を基にした対応が求められる場面にもしばしば遭遇します。小児科医には、エビデンスとエクスペリエンスを融合させた「知」と「技」により、最適な方針を考えることが求められます。

2008年10月から2012年4月にかけて刊行された『小児科臨床ピクシス』（ピクシスはギリシャ語で羅針盤の意味）は、30のテーマごとに短時間で読み切れる編集が魅力となり、多くの若手小児科医に支持されました。このシリーズから17年を経た現在、進歩した小児科学を俯瞰し、各分野のテーマを再構成し、あらたな羅針盤とすることを目指して企画いたしました。

医療や医学の進歩を日常の診療に役立てるために、専門的な視点からのエビデンスの解釈や、最新の疾患概念、および広範囲にわたる小児医療の領域ごとの専門家の「知」と「技」をみなさまにお届けします。執筆者である各分野のエキスパートの思考プロセスを垣間見ながら、小児医療の現場で直面するさまざまな場面においてご活用いただければ嬉しい限りです。

2025年5月

加藤元博

東京大学医学部附属病院小児科 教授

序

このたび、『領域横断的視点による腎・泌尿器疾患の診療』を上梓するにあたり、専門編集としてご挨拶申し上げます。

小児科の一般診療においては、多くの小児の腎・泌尿器疾患に直面します。これらの疾患の大半は、先天的な腎尿路系の異常、すなわち泌尿器科的疾患と密接に関わっています。実際には、一人の患者さんを腎臓専門医と泌尿器専門医が協力して診療することは、決して珍しいことではありません。

しかし、これまでの医学書は腎臓病学と泌尿器科学がそれぞれ独立した領域として扱われることがほとんどでした。両分野を横断的にまとめた書籍は極めて少なく、専門家にとっても、知識の習得に多大な時間と労力を要する課題となっていました。

本書はこの課題を乗り越えるべく、小児腎臓病学と小児泌尿器科学の双方の専門家が執筆に参画し、両領域を横断した構成を実現しました。腎臓の機能と尿路の形態は不可分であるとの認識のもと、それぞれの専門家の知見を融合し、患者さんを総合的に診療するための知識を体系化しています。これにより、各専門領域の垣根を超えて、「腎・泌尿器疾患」として一貫した視点で学習できる新しいタイプのテキストが誕生しました。

また、小児の腎・泌尿器疾患は、目の前の病態を診断・治療するだけでなく、その予後を長期的に見据えることが不可欠です。先天性腎尿路異常をもつ小児は、成人期に慢性腎臓病へと移行するリスクを抱えています。本書は、このような「ライフステージアプローチ」という視点を随所に盛り込み、小児期から成人期に至るまで、患者さんの生涯にわたる腎機能を守るために知識を提供します。短期的な治療のみならず、将来の健康を見据えた診療へのきっかけとなる一冊となれば幸いです。

本書が、小児の腎・泌尿器疾患に関わるすべての医療従事者の方々にとって、日々の診療に役立つ羅針盤となることを心より願っております。

最後に、本書の執筆にご尽力くださったすべての先生方に、深く感謝申し上げます。皆様の卓越した専門知識と熱意が、本書を実践的な指南書へと結実させてくれました。

2025年9月

張田 豊
東京大学医学部附属病院小児科 准教授

CONTENTS

序章：慢性腎臓病（CKD）予防を目的とした

腎泌尿器疾患の診療	張田 豊	2
-----------	------	---

1章 発症機序を理解するための知識

腎・尿管・膀胱・尿道の発生とその異常	神田祥一郎	4
DOHaD と CKD	清水翔一	8
小児泌尿器疾患と CKD	日向泰樹	12

2章 腎泌尿器疾患の検査法

尿検査の出し方と考え方	島袋 渡, 中西浩一	16
糸球体機能の評価方法	後藤芳充	20
尿細管機能の評価方法	井口智洋	26
超音波検査	西 健太朗	30
放射線検査	浅沼 宏, 佐藤温子, 大家基嗣	36
下部尿路機能の評価	佐藤裕之	46
腎生検の適応と注意点	倉山亮太	52
遺伝学的検査	長野智那	56
遺伝性腎疾患に関連する腎外症状の検索	橋本多恵子, 三浦健一郎	59

3章 スクリーニングと早期発見

胎児超音波診断	敦賀和志	66
乳幼児腎臓検診	土田聰子	70
学校検尿	柳原 剛	75
超低出生体重児の腎機能フォローアップ	大森多恵	80
尿糖陽性者の対応	田崎優子	83
血圧測定の重要性と測定方法	元吉八重子	86

4章 治療法・生活管理

輸液療法	白數明彦	88
腎機能障害時の薬物療法		
ステロイド薬	岡本孝之	94
シクロスボリン	田中一樹	98
シクロホスファミド	仲川真由	102
ミコフェノール酸モフェチル	坂口晴英, 平野大志	106
アザチオプリン, ミゾリビン	此元隆雄	110
リツキシマブ	市川裕太	114
降圧薬		
岡 政史	118	
利尿薬		
菅原典子	122	
宇田川智宏	128	
腎性貧血への対応		
石塚喜世伸, 三浦健一郎	132	
高尿酸血症への対応		
郭 義胤	134	
CKD 患者の運動と栄養		
梶保祐子	138	
小児腎疾患患者に対する予防接種		
亀井宏一	140	
血漿交換療法, LDL 吸着療法		
西山 慶	142	
急性血液浄化療法と適応		
澤田真理子	147	
慢性腎不全の管理と腹膜透析		
藤田直也	152	
腎移植		
濱崎祐子	158	
小児泌尿器の手術		
高澤慎也	162	

5章 ネフローゼ症候群

特発性ネフローゼ症候群の原因	堀之内智子	166
ステロイド感受性ネフローゼ症候群	宮崎紘平, 杉本圭相	170

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	白井陽子, 三浦健一郎, 服部元史	176
先天性・遺伝性ネフローゼ症候群	財津亜友子, 濱崎祐子	181
ネフローゼ症候群の合併症	櫻谷浩志	186

6章 糸球体疾患

急性糸球体腎炎	中野栄治	190
IgA腎症	島 友子	196
膜性増殖性糸球体腎炎	濱田 陸, 幡谷浩史	202
膜性腎症	滝澤慶一	207
急速進行性糸球体腎炎	石川智朗	212
溶血性尿毒症症候群	松村英樹	216

7章 全身疾患に伴う腎病変

ループス腎炎	小椋雅夫	222
紫斑病性腎炎	清水正樹	226
Alport症候群と菲薄基底膜病	榎原菜々	230
先天性代謝異常に伴う腎症	西村竜哉	234
ネイルパテラ症候群	田中悦子	239
薬剤性腎障害	稻垣徹史	242

8章 尿細管間質性疾患, 囊胞性疾患

急性尿細管間質性腎炎, 慢性尿細管間質性腎炎	長岡由修	248
Dent病, Lowe症候群, Fanconi症候群	三浦健一郎	252
Bartter症候群, Gitelman症候群	山村智彦	257
纖毛病(ADPKD, ARPKD, ネフロン癆)	奥田雄介	262

尿細管性アシドーシス	安藤太郎	267
腎性尿崩症	鈴木諒太	270
腎性低尿酸血症	貝藤裕史	273
Cubilin 関連蛋白尿（慢性良性蛋白尿）	張田 豊	276

9章 先天性腎尿路異常 (CAKUT), 泌尿器疾患

低形成異形成腎, 多囊胞性異形成腎	原田涼子, 濱田 陸	278
先天性水腎症	石森真吾	282
膀胱尿管逆流, 逆流性腎症	小川哲史	288
尿管異所開口（異所性尿管）	久松英治	292
後部尿道弁	杉多良文, 植松 陸, 春名晶子	296
停留精巣, 陰嚢水腫, 精巣捻転	照井慶太	299
尿道下裂, 包茎	林 祐太郎, 西尾英紀, 水野健太郎	302

10章 感染症

尿路感染症	辻 章志	308
性感染症	山崎 勉	312

11章 結石症

尿路結石症	日吉祐介, 新居見真吾, 田中征治	316
-------	-------------------	-----

12章 下部尿路機能障害

夜尿症	藤永周一郎	320
神経因性下部尿路機能障害（神経因性膀胱）	西崎直人	325

13章 高血圧症

| 高血圧の定義、原因と管理 諸橋 環 330

14章 社会的対応

| 小児腎疾患者の社会適応をめざした支援 坂井智行 336

| 成人診療科への移行 寺野千香子 340

索引 345

1章 発症機序を理解するための知識

DOHaD と CKD

DOHaD : Developmental Origin of Health and Disease

★ 1

David Barker は、胎児期低栄養の子宮内環境で生活習慣病素因が形成され、負の生活習慣が負荷されることで生活習慣病が発症するという「胎児プログラミング仮説」を提唱した。現在では、「発達過程（胎児期や乳児期）の個体において環境の変化に対応した不可逆的な変化が生じ、このような変化が発達の完了した時期の環境に適応できなければ成人期に種々の疾患の源となる」という学説である★1。

CKD : chronic kidney disease

MSC : mesenchymal stem cell

NCD : non-communicative disease

★ 2

若年女性のやせ願望による不適切な栄養摂取が妊娠期間中にも実行されることや、妊娠中の体重増加に対する過度な栄養制限が一因と考えられる。つまり、母体因子や胎盤因子により子宮内で栄養が不足すると、胎児発育不全となり、結果的に出生時は低出生体重となる。

★ 3 トレードオフ現象

一つの原因として胎児期に低栄養環境にあると、中枢神経系の発達に集中的に栄養が消費されるため、末梢の腎臓や膀胱などの臓器の器官形成に消費される栄養が不足し、未成熟のまま形成されるというトレードオフ現象が知られている。

概要

- DOHaD とは、「発達過程（胎児期や乳児期）の個体において環境の変化に対応した不可逆的な変化が生じ、このような変化が発達の完了した時期の環境に適応できなければ成人期に種々の疾患の源となる」という学説である★1。
- DOHaD に基づく慢性腎臓病（CKD）発症のメカニズムとして、早産や低出生体重による、ネフロン数の減少や腎臓由来間葉系幹細胞（MSC）の変化など、さまざまな要因が考えられている。
- DOHaD に起因する CKD 発症予防のため、産科、小児科、新生児科、腎臓内分泌内科、循環器内科との連携により、胎児期から小児期、成人期への協働が大切である。

低出生体重と非感染性疾患（NCD）

- 日本の出生数は年々減少の一途をたどり、2024 年は 70 万人を割って 68 万人台であった。一方で低出生体重児の割合は 10 年以上の間、約 9.5% のまま横ばいで推移している。出産時の児の体重★2 は、その後の児の発育状況や健康に大きな影響を与えることが明らかとなっている。
- これまでの大規模疫学研究により、低出生体重児が成人期になってからの冠動脈疾患、高血圧、CKD、糖尿病、肥満などの多様な非感染性疾患（NCD）の発症リスクを増加させることが明らかになっている★3。

胎生期の環境と CKD

- 胎生期の環境が将来の腎機能に与える影響は、メチオニンやタウリン、葉酸といった特定の栄養素の不足以外にも、過栄養や喫煙、加齢など多岐にわたる成因があげられている。もちろん胎児期の低栄養と、それに伴う早産や低出生体重のみが CKD の成因というわけではないが、本項ではそれらを中心に説明する。

ネフロン数と CKD の関連

- まず広く知られている説としてネフロン数の問題があげられる。ネフロンとは腎小体とそれに続く細尿管で構成され、腎臓の機能単位である。ヒトでは胎生早期から発生と成熟が開始され、胎生 36 週ごろに形成はほぼ完了し、1 腎臓あたり約 100 万個存在するといわれている。

つまり正期産児では出生時にはすでにネフロンの形成は終了している。一方、早産児では、出生後40日程度はネフロン形成が続くものの、以降は終止してしまいネフロン数の減少が起こる★4。

- 出生時のネフロン数の減少は残糸球体への過濾過を招く。そして糸球体内圧が上昇し、巣状糸球体硬化を起こしうる。その結果、高血圧となり、さらに腎障害が進行するという hyperfiltration theory がネフロン数とCKDの関連において有力な説である(①)²⁾。
- 胎児期の低栄養やそれに伴う低出生体重は、ネフロン数の減少のみならず血管の菲薄化を起こすことも知られている。その結果、二次性に巣状分節性糸球体硬化症をきたすことも報告されており、これらもCKD発症につながるとされている。

■ MSC の記憶

- 長らく、最終分化臓器である腎臓には幹細胞は存在しないと考えられてきたが、最近、ネフロンS3セグメントには腎臓由来MSCの存在が報告された。これらのMSCは、胎児期から出生後の成長期には活発に細胞分裂を繰り返し、組織への分化により臓器の成長発達に関わっており、その細胞周期も短い。しかし成人期には臓器のニッチ★5の基底膜にカドヘリンで結合することにより、細胞周期の長いslow cycling cellとして存在している。これらのMSCの機能が悪いと、成人期の臓器障害に対し臓器修復が不十分となり★6 CKDをはじめとするNCD発症につながると考えられた。
- Dzauらは、腎臓由来MCSの存在とその役割について検討し、傍糸球体細胞にも分化し、レニン産生を行い血圧調節に関わっていると報告している。
- Maeshimaらは、ラットの腎尿細管に、自己複製をしないがslow cyclingな幹細胞性をもっている細胞であるLRCが存在することを報告した。

★4

早産児のみならず、在胎週数に比べて小さいSGA児においても、その胎内環境によりネフロン数の減少が起こることが知られている。

SGA : small-for-gestational age

★5 ニッチ

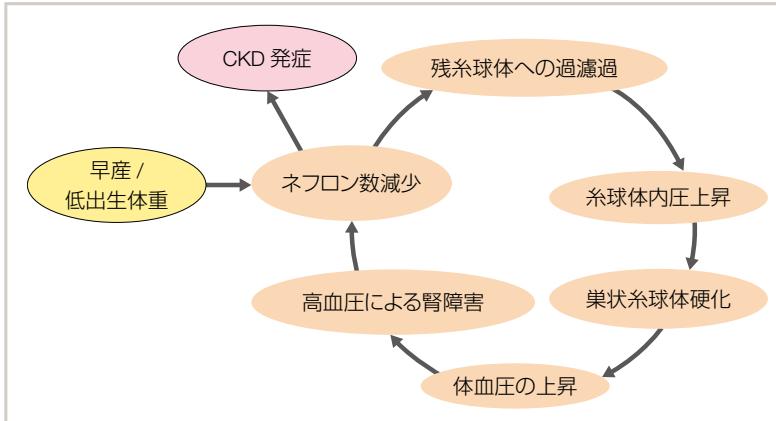
機能維持に必要な細胞外微小環境。

★6

一度その臓器に傷害が起きると、MSCはカドヘリンの発現が低下することによりニッチから離れ、本来のMSCとして細胞周期が急激に短くなり、細胞分裂を繰り返して臓器形成と同じように障害臓器を修復する修復細胞として働いていることが知られてきた。

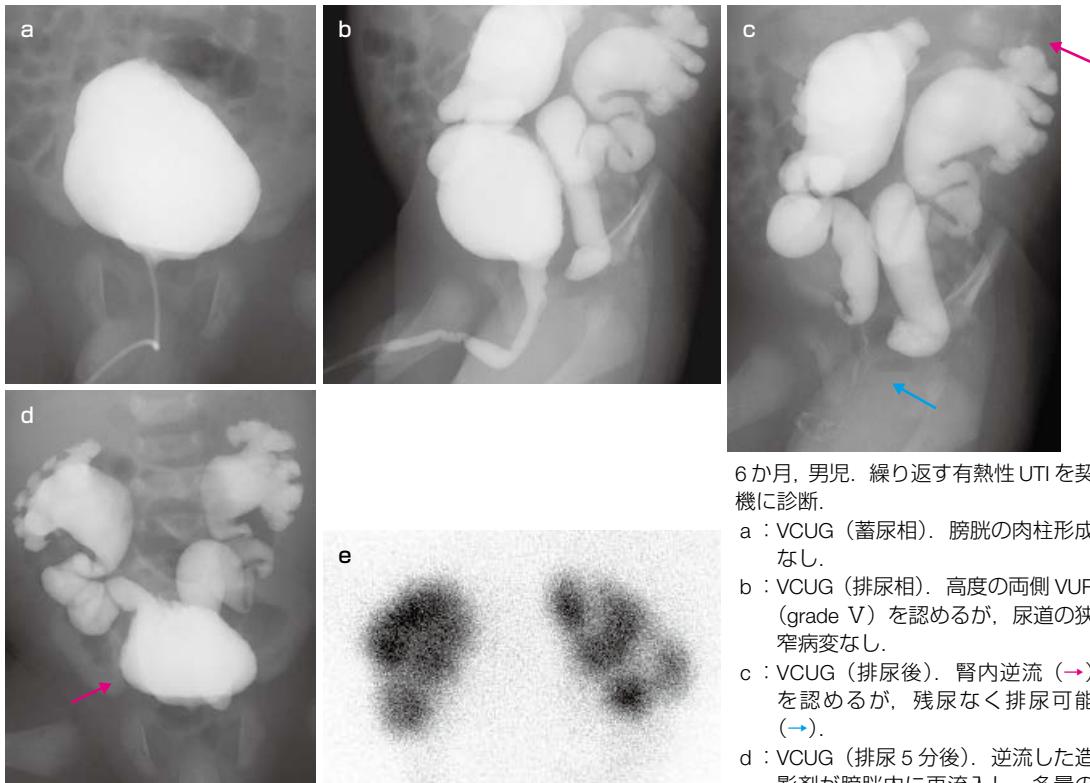
LRC : label-retaining cells

① 早産児・低出生体重児のネフロン数の減少によるCKD発症のメカニズム



(Brenner BM, et al. 1996²⁾より作成)

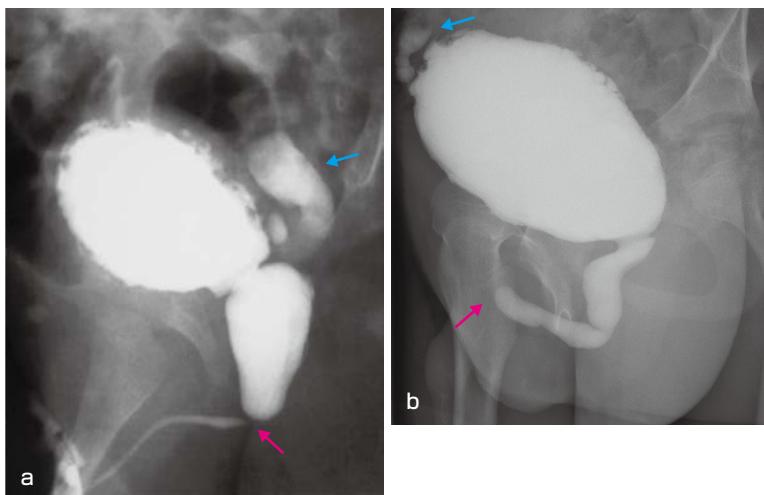
⑤ 両側原発性VUR (megacystis-megaureter症候群), 両側低異形成腎



6か月、男児。繰り返す有熱性UTIを契機に診断。

- a : VCUG (蓄尿相)。膀胱の肉柱形成なし。
- b : VCUG (排尿相)。高度の両側VUR (grade V) を認めるが、尿道の狭窄病変なし。
- c : VCUG (排尿後)。腎内逆流 (→) を認めるが、残尿なく排尿可能 (→)。
- d : VCUG (排尿5分後)。逆流した造影剤が膀胱内に再流入し、多量の偽残尿 (→) を認める。
- e : DMSA腎シンチグラフィ。両側びまん性・多発性の集積低下を認める。

⑥ 後部・前部尿道弁



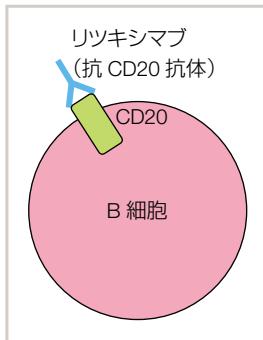
- a : VCUG (後部尿道弁)。1か月、男児。有熱性UTIを契機に診断。後部尿道に狭窄病変 (→) を認め、その近位側の尿道に高度の拡張あり。膀胱壁の不整と続発性VUR (→) を認める。
- b : VCUG (前部尿道弁)。10歳、男児。昼間尿失禁と尿勢不良を契機に診断。前部尿道に狭窄病変 (→) を認め、その近位側の尿道に拡張あり。膀胱壁の不整と尿膜管憩室 (→) を認める。

4章 治療法・生活管理

腎機能障害時の薬物療法

リツキシマブ

① リツキシマブの作用機序



B細胞の表面に発現するCD20を標的にして傷害し、その結果、B細胞を破壊して枯渇させる。

★1

近年、特発性ネフローゼ症候群の約80%の血清中に腎糸球体に発現しているネフリンに対する自己抗体（抗ネフリン抗体）が検出され、抗ネフリン抗体がネフローゼ症候群の発症に関与している可能性が示唆されている。

(Hengel FE, et al. N Engl J Med 2024; 391: 422-33)

★2

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の約10%は遺伝子異常に伴って発症し、遺伝子異常に伴うネフローゼ症候群では基本的に免疫抑制療法は無効である。
(Ichikawa Y, et al. Pediatr Nephrol 2024; 39: 3497-503)

概要

- リツキシマブは、B細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体である（①）。
- ネフローゼ症候群の病因や疾患活動性にはB細胞の影響が示唆されているが★1、B細胞を除去することでネフローゼ症候群への治療効果が期待される。
- リツキシマブによりB細胞は2週間～1か月以内に枯渇し、その効果は3～12か月持続する。
- 日本で実施されたプラセボ対照ランダム化比較試験をはじめ、いくつかのコホート研究や他のランダム化比較試験により、小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性が証明された。
- 近年実施された医師主導治験で、末期腎不全に至るリスクが高い難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群についても有効性が証明された。
- 使用にあたり留意すべき点が多いため、十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うよう添付文書で警告されている。腎生検で二次性のネフローゼ症候群を除外し、遺伝学的検査で遺伝子異常がないことを確認したうえで★2、小児腎臓病を専門とする医師がリツキシマブを使用することが望ましい。リツキシマブはネフローゼ症候群の治療において非常に重要な薬剤となっている。

適応

- 既存治療（ステロイド、シクロスボリン、ミコフェノール酸モフェチルなど）では寛解が維持できない小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して寛解維持目的にリツキシマブを投与する。
- または、既存治療を行っても寛解が得られない、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して寛解導入目的にリツキシマブを投与する。
- 副作用には急性期・遠隔期ともに注意が必要であり、適応は慎重に判断し十分な知識・経験をもつ医師のもとで行う。

適応の根拠

- 日本で実施された医師主導治験の結果、2014年に難治性頻回再発型・

ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの適応が世界で初めて承認された★3。この医師主導治験では、プラセボ群に比べてリツキシマブ群では再発率が低く、無再発期間、頻回再発型・ステロイド依存性に至るまでの期間が長いことや、平均ステロイド投与量が少なく、有害事象に有意差がないことが証明され、現在リツキシマブは小児期発症難治性頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して有効かつ安全な薬剤として臨床現場で広く用いられている。

- 日本で実施された医師主導治験の結果、2024年に難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの適応が追加承認された。この医師主導治験では、主要評価項目★4が達成され、リツキシマブは難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対しても有効であることが証明された。

使用法

■ 前投薬

- リツキシマブ投与時に頻発して出現する infusion reaction を軽減するために、本剤投与の 30 分前に抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬などの前投薬を行う★5。

■ 投与量

- リツキシマブの投与はリツキシマブとして $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を 1~4 回（1 週間間隔）点滴静注する（1 回あたりの最大投与量は 500 mg までとする）★6。

■ 投与速度 (②)

初回投与時：最初の 30 分は $50 \text{ mg}/\text{時}$ で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後 30 分ごとに $50 \text{ mg}/\text{時}$ ずつ上げて、最大 $400 \text{ mg}/\text{時}$ まで上げることができる。

2 回目以降：初回投与時に発現した infusion reaction が軽微であった場合、 $100 \text{ mg}/\text{時}$ まで上げて投与を開始し、その後 30 分ごとに $100 \text{ mg}/\text{時}$ ずつ上げて、最大 $400 \text{ mg}/\text{時}$ まで上げることができる。

（添付文書による）

- infusion reaction を疑う症状が出現した際の対応について確立された方法はないが、基本的には、いったん投与を中断し、症状の改善を待つ

② リツキシマブ投与速度

	投与開始速度	最大投与速度
初回投与時	$50 \text{ mg}/\text{時}$ (30 分ごとに $50 \text{ mg}/\text{時}$ ずつ 上げる)	$400 \text{ mg}/\text{時}$
2 回目以降 (初回投与時に infusion reaction 軽微)	$100 \text{ mg}/\text{時}$ (30 分ごとに $100 \text{ mg}/\text{時}$ ずつ 上げる)	$400 \text{ mg}/\text{時}$

★ 3

2001 年に腎移植後リンパ増殖症を発症した患者（当時小学 6 年生）に当時未承認であったリツキシマブを投与したところ、リンパ増殖症だけでなくネフローゼの再発まで完治した症例がきっかけとなり、この医師主導治験が行われた。当時小学 6 年生であったこの患者は筆者自身であり、今回リツキシマブに関する執筆依頼をいただき非常に感慨深い。

(Nozu K, et al. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1660-3)

★ 4

169 日時点での尿蛋白/クレアチニン比のベースラインからの減少率が 50% 以上を達成した患者数。

★ 5

副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、リツキシマブの投与に際して副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮する。

★ 6

添付文書によると、リツキシマブの投与はリツキシマブとして $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注すると記載されているが、投与回数と効果・安全性を比較した質の高い研究は存在せず、先行研究では $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{回}$ で 1~4 回（1 週間間隔）の範囲で投与されているため、本書では 1~4 回（1 週間間隔）投与と記載した¹⁾。

あり髓液移行性の良好なセフトリアキソンなどの抗菌薬を迅速に投与する。

専門医への迅速な紹介のタイミング

- **重度の急性腎障害**：血清クレアチニン値が基準値を大きく超え、乏尿または無尿が持続する場合
- **補体異常が疑われる場合**：aHUS の可能性が示唆される症例（補体因子の低下、家族歴、神経症状など）
- **透析の適応**：尿毒症症状、電解質異常、重症の高血圧、肺水腫などがみられる場合または透析適応となる可能性が高い場合
- **治療が困難な腎外合併症**：神経症状（けいれん、意識障害）、消化管穿孔、高血圧性緊急症などの重篤な症状を伴う場合

治療のポイント

- HUS と aHUS は迅速な診断と適切な治療が予後を左右する疾患である。
- とくに aHUS は補体制御異常による進行性疾患であり、血漿治療や抗体薬の導入をはじめとする早期治療が重要である。
- 医療者は症例ごとの背景を慎重に評価し、どのタイプの TMA かを見極め、迅速な対応を行う必要がある。

○文献

- 1) 五十嵐隆編著. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京：東京医学社；2014.
- 2) 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド改定委員会編. 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド 2023. 東京：東京医学社；2023.
- 3) 小児慢性特定疾病情報センター. 微小血管障害性溶血性貧血. https://www.shouman.jp/disease/details/09_10_020/ (最終閲覧 2025 年 1 月)
- 4) Ashida A, et al. Clinical features in a series of 258 Japanese pediatric patients with thrombotic microangiopathy. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 924-30.
- 5) 伊豫田淳ほか. HUS 症例における血性診断および EHEC 分離について. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 IASR 2023 ; 44 : 73-4.

(松村英樹)