

## チアノーゼ型先天性心疾患にみられる腎疾患の頻度， 成因解析と診断，治療法の策定

### 委員長

長嶋 正實：あいち小児保健医療総合センター

### 委員

丹羽公一郎：千葉循環器病センター小児科

赤木 禎治：岡山大学循環器疾患治療部

佐々木彰人：東京医科歯科大学小児科

篠原 徳子：東京女子医大心臓血管研究所循環器小児科

越後 茂之：国立循環器病センター小児科

塚野 慎也：国立循環器病センター小児科

石澤 瞭：国立成育医療センター循環器科

寺井 勝：千葉県こども病院循環器内科

長田 道夫：筑波大学病理部

服部 元史：東京女子医科大学腎臓小児科

和田 尚弘：静岡県立こども病院腎臓内科

郭義 胤(波多江 健)：福岡市立こども病院腎疾患科

飯島 一誠：国立成育医療センター腎臓科

上村 治，牛嶋 克実：あいち小児保健医療総合センター腎臓科

### 目 的

チアノーゼ心疾患に伴う腎障害の実態の調査，  
危険因子の解析や成因の解明，  
予防法，治療法の確立．

### 対象・方法

#### 1. 一次調査

後方視的に重症腎疾患合併例の解析を行うために，以下のような重症チアノーゼ腎症の経験の有無について，日本小児循環器学会員，および日本循環器学会評議員に往復はがきで調査した．

ネフローゼ症候群(ネ症)を呈した患者

慢性腎不全(CRF：血清クレアチニン(s-Cr)が，1.5mg/dl以上)の患者

腎生検を施行した患者

#### 2. 二次調査

該当患者ありと回答のあった施設に対して，各症例ごとに症例調査票を郵送し二次調査を行った．

#### 3. 追加調査

1)チアノーゼ性心疾患全体からの重症のチアノーゼ腎症の頻度の推定

2004年1月1日現在で5歳以上の全チアノーゼ型心疾患を，各委員の施設で調査した．

2)腎症のないチアノーゼ性心疾患との比較(表1)

腎症のないチアノーゼ性心疾患を，調査時年齢により以下の年齢群に分け，各委員の施設に振り分けて依頼し，症例ごとに症例調査票にて調査し，重症腎症の群と比較した．

表1 追加調査の対象(腎症のないチアノーゼ性心疾患)

年齢	人数
5 Age<10	10
10 Age<15	15
15 Age<20	5
20	5

別刷請求先：〒474-0031 愛知県大府市森岡町尾坂田1-2

あいち小児保健医療総合センター腎臓科 上村 治

## 結 果

## 1. 一次調査

重複を含めて、ネ症を呈した患者27例、CRF(血清クレアチニンが、1.5mg/dl以上)の患者46例、腎生検を施行した患者30例であった。

## 2. 二次調査

重複を含めて、ネ症を呈した患者13例、CRF(血清クレアチニンが、1.5mg/dl以上)の患者17例、腎生検を施行した患者22例であった。

## 1)性別

男：女 = 16 : 2(計38例)。

## 2)尿異常出現時年齢(n = 30)

12.8 ± 5.2歳(1~24歳)。

## 3)先天性心疾患としての原病(表2)

頻度は多い方から順に、単心室、肺動脈閉塞・狭窄、三尖弁閉鎖、ファロー四徴症、大血管転位、アイゼンメンガー症候群、心内膜床欠損、両大血管右室起始であった。

表2 先天性心疾患としての原病

	ネフローゼ症候群	慢性腎不全	合計
単心室	5	3	11
肺動脈閉塞・狭窄	1	3	9
三尖弁閉鎖	2	2	4
ファロー四徴症	1	2	4
大血管転位	2	2	3
アイゼンメンガー症候群	0	2	3
心内膜床欠損	1	2	2
両大血管右室起始	1	1	2
合計	13	17	38

## 4)尿酸素の程度

尿異常出現時の酸素飽和度(動脈血、またはパルスオキシメーター)は81.5 ± 10.6%(n = 12)であった。最新の酸素飽和度(パルスオキシメーターのみ)は全体で77.9 ± 12.3%(n =

33)で、ネ症とCRFに分けて検討したが差はなかった。

## 5)多血症の程度

尿異常出現時のHbは19.2 ± 2.6 g/dl(n = 24)、Htは59.0 ± 7.8%(n = 24)であった。ネ症とCRFに分けて検討したが差はなかった。

## 6)尿酸値

尿異常出現時の尿酸値は8.9 ± 2.8 mg/dl(n = 20)であった。ネ症とCRFに分けて検討したが差はなかった。

## 7)アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE-I)の使用

使用例は38例中13例、ACE-I開始年齢は18.3 ± 5.1歳(n = 12)、尿異常出現後ACE-I開始までの年数は5.4 ± 3.8年(n = 11)であった。

8)CRFにおけるs-Cr値の比較(ネ症を呈しているか否か)(図1)

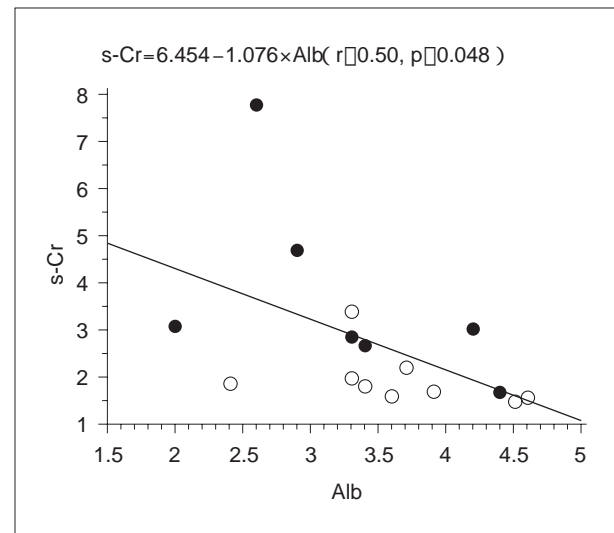


図1 血清アルブミンとクレアチニンの関係(慢性腎不全群)  
ネフローゼ群 : 3.69 ± 2.02 mg/dl  
非ネフローゼ群 : 1.97 ± 0.58 mg/dl (p = 0.028)

## 3. 追加調査

1)重症チアノーゼ腎症群と腎症を持たない群との比較(表

3)

2)チアノーゼ性心疾患の中に占める重症チアノーゼ腎症

表3 重症チアノーゼ腎症群と腎症を持たない群との比較

	重症チアノーゼ腎症群(n=38)	腎症を持たない群(n=17)	
性(男:女)	16:22	9:8	
年齢	13.3 ± 4.9歳	15.8 ± 8.6歳	(p=0.151)
酸素飽和度	77.9 ± 12.3%	79.2 ± 6.3%	(p=0.686)
Hb	19.2 ± 2.6g/dl	17.3 ± 2.7g/dl	(p=0.023)
Ht	59.0 ± 7.8%	52.0 ± 7.7%	(p=0.007)
尿酸値	8.9 ± 2.8mg/dl	7.5 ± 3.1mg/dl	(p=0.101)

## の割合

これまでに重症チアノーゼ腎症例を報告いただき、しかも5歳以上のチアノーゼ型心疾患を全例報告いただいた4施設で、この割合を検討した結果のまとめである。

全372例中重症チアノーゼ腎症は6例(1.6%)であった。

## まとめ

わが国での重症チアノーゼ腎症の実態調査を行った。

13例のネ症, 17例の腎機能低下, また腎生検を施行された症例を含めて, 重症チアノーゼ腎症の報告は38例であった。

腎症発症の平均年齢は $12.8 \pm 5.2$ 歳であった。1例を除いて全例6歳以上で発症していた。

CRF症例を, ネ症を呈したことがあるか否かで分けると, ネ症を呈した群のほうが血清クレアチニン値が高い傾向があり, この2つの症候は独立ではないと考えられた。

腎症のないチアノーゼ型先天性心疾患患者との比較から, ヘマトクリットとヘモグロビンの上昇は重症チアノーゼ腎症の病態に大きな役割を果たしている可能性が考えられ, 重症腎症発症の危険因子であると思われた。

重症チアノーゼ腎症の発症率は1.6%と考えられた。

ACE-Iは38例中13例(34.2%)に使用されており, ACE-I開始年齢は $18.3 \pm 5.1$ 歳( $n = 12$ ), 尿異常出現後ACE-I開始までの年数は $5.4 \pm 3.8$ 年( $n = 11$ )であった。ACE-Iの有効性を後方視的には検討することができなかった。まずACE-Iの投与についてのrandomized controlled trialが治療法の確立のための優先課題であろう。

## チアノーゼ性腎症の治療についての提案

多血症によって増加した血液粘稠度は輸入細動脈から輸出細動脈までの間に必須の除水が行われさらに粘稠度を増すために, 糸球体の静水圧が著しく増加し, それが蛋白尿の大部分を説明する。糸球体毛細血管と門部の細動脈の拡張とうっ血は, 多血症による粘稠度の増加に反応して糸球体血管床が拡張することを意味する。この反応を支配するメカニズムは, メサングウム細胞, 毛細血管や傍糸球体装置の内皮細胞の細胞質でNO合成酵素によってL-アルギニンから合成されるNOにあるとの説がある。ヒトメサングウム細胞のNO産生にインターロイキン- $1\beta$ (IL- $1\beta$ ), インターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )や腫瘍壊死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )の関与が推測されている。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)は, チアノーゼ性腎症に対して多血症から来る糸球体内圧(静水圧)の上昇の改善を目的に使用され, 蛋白尿の減少効果についてはいくつかの報告がある<sup>1-3</sup>が, 腎機能に対しての効果は不明である。ただし蛋白尿の減少効果についてもランダム化比較試験(RCT)ではない。ACE-IはIgA腎症の糸球体での蛋白のサイズ選択性を改善することが知られている<sup>4</sup>。アンジオテ

ンシン受容体拮抗薬(ARB)はACE-Iとともに, 多血症による血行動態の異常を是正することができ, 腎組織障害の原因の一部を取り除くことができる薬剤である。非糖尿病性腎疾患の腎機能障害の進行を, ACE-I単独やARB単独よりも両者併用が遅らせるというRCTがある<sup>5</sup>。

ACE-Iの多くは腎排泄であり, 腎機能の低下した場合や心不全や脱水から腎前性に糸球体濾過が減少した場合は血中濃度が上昇するため注意が必要である。この場合上昇したACE-I血中濃度は糸球体濾過量をさらに下げて, それがまた血中濃度をさらに上げてしまうという悪循環が起こる。

あくまでも心臓が優先されることはもちろんで, ACE-IやARBは血行動態的に悪影響を与えられられる場合には使用されるべきではなく, 慎重に決定されなくてはならない。例えば, 全身血圧が低下して右左シャントが増える可能性があり, そのために低酸素血症が悪化し本人の全身状態が悪化するかもしれない。投与を始めるにあたってoxygen saturation, 血圧や本人の訴えに注意する必要がある。

今後, ACE-IやARBの腎機能予後に対する効果についての検討が待たれる。

チアノーゼ型心疾患をフォローする小児循環器専門医は, チアノーゼ性心疾患症例には, 6歳頃より定期的な検尿(年に1~2回)を行うべきである。現時点ではエビデンスも少ないことから蛋白尿を認めた場合に以下の提案をしたい。

1日尿蛋白量が0.02g/kg/day以上, または早朝尿蛋白クレアチニン比が2.0以上が持続したら(これらは早朝尿蛋白定性でおよそ2+にあたる), 注意深い観察が必要である。

上記の症例には小児腎臓専門医の意見を確認して, 腎生検の必要性も考慮する(糸球体のうっ血や肥大等を確認して, 他の蛋白尿を伴う腎疾患との鑑別をする)。

小児循環器専門医と小児腎臓専門医が相談をして, 心疾患に悪影響を及ぼさない場合にはACE-I( and/or ARB )の投与を考慮する。

## 投与薬剤例

例えばACE-Iとして腎排泄性のエナラプリルを選択する場合, 通常投与量は0.1mg/kg/day前後と考えられるが, 腎機能が20~30%以下であると考えられる場合は0.02mg/kg/dayでの開始が安全である。血圧や腎機能に注意して投与量を調節する。

表4に代表的なACE-Iを示すが, 十分なデータのないものが多い。

巨核球は骨髄から常に放出され, 肺の毛細血管床でトラップされ細胞質は断片化して血小板となることが分かっている。チアノーゼ型先天性心疾患における右左シャントにより巨核球は肺をバイパスし, そのまま全身静脈系から全身動脈系へと流れ込み, 巨核球の細胞質からの血小板由来増殖因子(PDGF)や形質転換成長因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )の放出が, メサングウム細胞と基質の増加や毛細血管内皮細胞の

表4 腎機能障害時のアンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与量

薬品名	商品名	投与量調節 (腎機能10%以下時)	その他
エナラプリル	レニベース	25～50%	経験的には30%の投与量でも血中濃度は上がりすぎた
リシノプリル	ロンゲス	25～50%	ほとんどは未変化体で腎排泄され、最も減量が必要な薬剤
テモカプリル	エースコール	—	活性体の血中濃度は腎機能低下しても有意に上昇せず
トランドラプリル	ブレラン	—	活性代謝物が腎臓から排泄されるため減量の必要あり

ACE-Iに比較して、ARBは肝代謝であり腎機能による投与量の調節はいらない。しかしARBはチアノーゼ腎症に対して蛋白尿減少効果の報告はない。

増加を起こす可能性が考えられている。巨核球の大循環への流入や、それによって運ばれるPDGFやTGF- $\beta$ をターゲットにした治療はまだ考慮されていない。この仮説が正しいとすると、腎機能予後を考えるうえでは重要な視点と思われる。今後の検討が待たれる。

#### 【治療に関する文献】

- 1) Fujimoto Y, Matsushima M, Tsuzuki K, et al: Nephropathy of cyanotic congenital heart disease: Clinical characteristics and effectiveness of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Clin Nephrol 2002; 58: 95–102
- 2) Hida K, Wada J, Yamasaki H, et al: Cyanotic congenital heart disease associated with glomerulomegaly and focal segmental

glomerulosclerosis: Remission of nephrotic syndrome with angiotensin converting enzyme inhibitor. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 144–147

- 3) Watanabe Y, Fukuzawa Y, Inaguma D: Angiotensin converting enzyme inhibitor improves nephrotic syndrome associated with cyanotic congenital heart disease. Clin Nephrol 1996; 45: 362–363
- 4) Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, et al: Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. Kidney Int 1991; 39: 1267–1273
- 5) Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATIVE): A randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 117–124