

# 小児科診療 UP-to-DATE

2018年3月28日放送

## 低出生体重児における慢性腎臓病・CKD

順天堂大学浦安病院 小児科  
准教授 西崎 直人

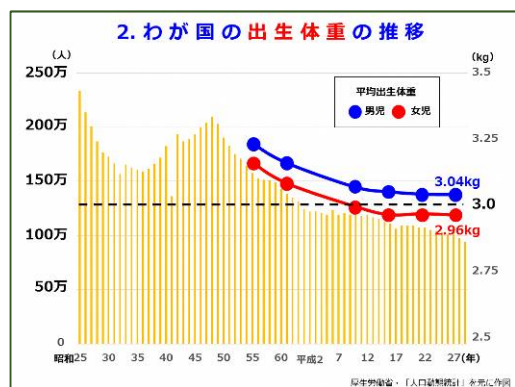
### 1.はじめに

皆様はご自身の生まれた時の体重をご存知でしょうか。多くの方々は出生体重 3,000g 前後で生まれているのではないのでしょうか。しかし、なかには 2,500g を下回る低出生体重や、さらにそれよりも軽い体重でお生まれになった方もいるかも知れません。

今回は「出生体重と成長した遠隔期に起こりうる腎疾患との関連」についてお話ししたいと思います。

まず初めに、日本の人口動態に関する現状に触れたいと思います。現在、わが国の人口動態は世界でも類を見ない「超高齢・超少子」国家への一途を辿っています。特に新しく生まれてくる子供の数、すなわち出生数は、1970年代の年間 200 万人台から減少が続き、2016年には初めて年間 100 万出生を割りこみました。出生数の減少の理由はこれまでの少子化の結果、出産する女性の数自体が減っていること、社会構造の変化に伴い、女性の出産する機会が減っていること、などが主な原因と考えられています。

さらに注目すべきは、生まれてくる子供たちの体重



が「軽くなってきている」点です。特に出生体重が2,500g未満の「低出生体重児」の割合はここ数年、約10%と高い割合で推移しています。この割合は経済的に豊かなOECD加盟国のなかでも特に高い割合となっています。経済的に豊かで、飽食の日本においてなぜこのような事態がおこっているのでしょうか？原因としては近年のダイエットブームにより「痩せ妊婦が増えたこと」、「高齢出産の増加」、「人工生殖技術の進歩による多胎妊娠および多胎出産の増加」など様々な理由によると考えられています。

すなわち、現在の日本においては、出生数は減少しているものの、低出生体重児の割合が多くなっていることがわかります。

## 2. 低出生体重児の問題点

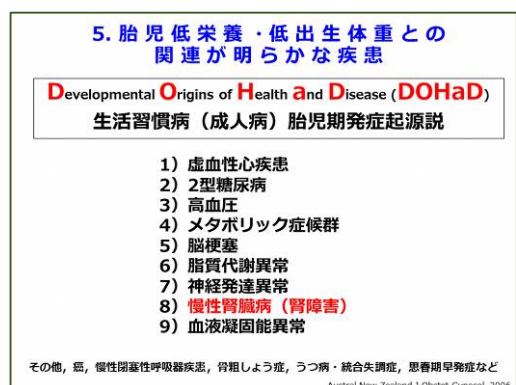
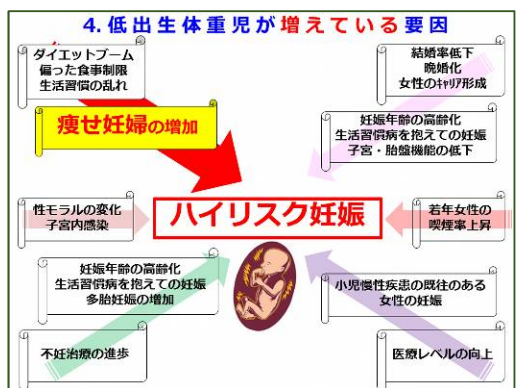
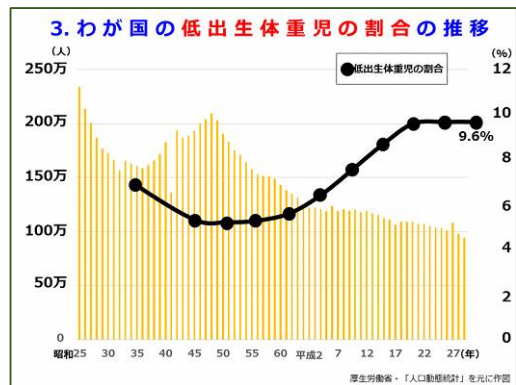
一方、低出生体重児の、成長後の、健康問題が注目されています。約30年前にイギリスのデビッド・バーカー博士によって「出生体重が軽いほど成人期に心筋梗塞に罹患する率が高い」という研究結果が発表され、以降同様の報告が相次ぎました。現在では心筋梗塞のみならず、2型糖尿病、本態性高血圧、メタボリック症候群、脳梗塞、高脂血症、骨粗しょう症、慢性腎臓病など多くの生活習慣病やその類縁疾患と低出生体重の関連が明らかになってきました。現在、わが国では出生体重が500gほどであっても新生児医療の進歩によって救命することが可能となっています。またこれほど極端に軽い体重ではない低出生体重児も多くは成人期に達しています。このように体重が軽く生まれた新生児は将来の健康問題と直面する可能性がある、という考え方を「生活習慣病胎児期発症起源説（ドーハッド学説）」と呼んでいます。

これは胎児期の子宮内環境や出生後に曝露される環境要因によって成長後の健康被害が生じる素地が作られる、という考え方です。

以上を踏まえまして、今回私はドーハッド学説の中でも特に「成長後の腎臓の問題」を取り上げ、「低出生体重と慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease; CKD）」に関するお話をいたします。

## 3. 出生体重、在胎週数とネフロン数

腎臓の機能的最小単位は糸球体とボーマン嚢から構成されるネフロンです。ヒトのネフロンは



胎生5週ころより形成が開始され、34~36週まで形成され続けます。このうち約6割のネフロンは妊娠後期に形成されることが知られています。満期・正常体重で生まれた新生児であっても正常ネフロン数は腎臓1個あたり25万~200万個以上と個体差があり、さらには人種、性別、出生体重、在胎週数により生下時のネフロン数は異なることが判っています。近年、病理解剖をもちいた国際間比較の検討から、そもそも健康な日本人のネフロン数は、欧米人のそれと比べて約3分の2、と少ないことが報告されています。

では満期まで子宮内に居ることが出来ずに、ネフロン形成の途中で生まれてしまった早産児や低出生体重児の場合、「生後の」ネフロン数はどうなるのでしょうか。早産で生まれた児の場合は生後、約40日前後でネフロン形成は終了してしまいます。つまり、生下時のネフロン数がおおむねそのまま、一生涯、続くと考えられます。興味深い事に欧米の研究結果から、出生体重が1kg軽いと生下時のネフロン数は約26万個少ないことが報告されています。つまり同じ在胎週数で、3kgで産まれた児が100万個のネフロンを持つと仮定すれば、1.5kgで産まれた低出生体重児のネフロン数は約61万個程度だと試算されるわけです。

このように生まれる前の何らかの事情によって生下時のネフロン数が少なく制限される原因としては次の2つの機序が想定されています。1つ目は早産そのものによりネフロン形成が完了する前に生まれてしまう直接的な要因、

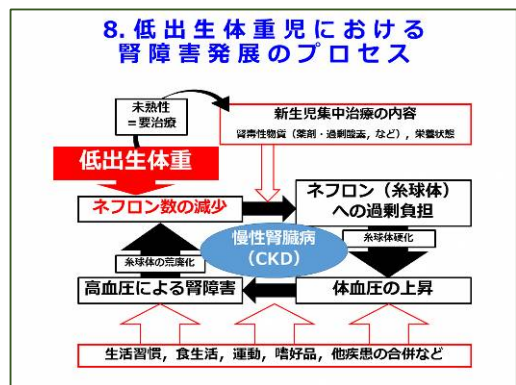
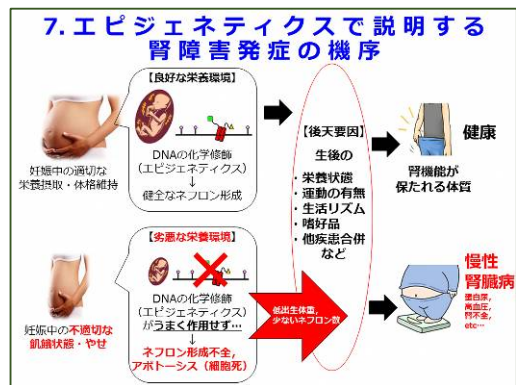
2つ目は「エピジェノム」と呼ばれ、遺伝子の発現を調整するDNA上の化学修飾の機序を介した「ネフロンの形成不全」および「ネフロンのアポトーシス亢進」による要因、です。特に後者のエピジェノム要因は胎児期の低栄養、劣悪な子宮内環境、化学物質曝露、ストレスなどによつての胎児の発育が抑制された際に、ネフロン数に「不利」となってしまうエピジェノム変化が生じると考えられています。

このような事情で少ないネフロン数で生まれてしまった場合は、成長すると共に腎機能を保ち続けるために1つ1つのネフロンが過剰に働き続けなければなりません。このことは「ハイパーフィルトレーション」と呼ばれる糸球体での過剰濾過状態を生じます。次第に過剰な負担がかかった糸球体は破綻し荒廃化してしましますが、そうすると元々、少ないネフロン数がさらに減少するという悪循環に陥ります。残存するネフ

### 6. 腎の発生とネフロン数

- ▶65歳前後の日本人男性27人を病理解剖してネフロン数を調査→**健康欧米人の約3分の2の数であった。**
- ▶ヒト腎では在胎5週頃より集合管膨大部の分岐・伸長の繰り返しのよつてネフロンが形成される。
- ▶在胎36週ころまでネフロン数は増加  
⇒**36週以降には新しいネフロン形成は起こらない。**
- ▶在胎36週未満で出生した児のネフロン形成  
⇒**生後10~40日程度で終了し、以降は形成されない。**
- ▶剖検の後方視的調査  
⇒**出生体重1kg減少で、ネフロン数は25.7万個減少。**

Kamada G, et al. JCI Insight. 2017  
Pediatric Nephrology (6th ed., Hendrille SA, et al. Lab Invest. 1991; Rodriguez MM, et al. Pediatr Devol Pathol. 2004; Hughson M, et al. Kidney Int. 2003)



ロン数が減れば減るほど、腎機能は保てなくなり、最終的には慢性腎臓病・CKDの病態に陥ってしまうのです。

実際に日本人において、19歳までにおおよそ正常の5割から3割まで腎機能が低下した「CKD ステージ3以下」の小児患者のうち、28%が低出生体重であり、これは対照とした一般集団人口における低出生体重の割合、8.6%の、約4倍に相当することが報告されています。

実臨床の現場でも、私は23週・630gで出生した女の子が中学校の学校検尿で蛋白尿を指摘され、すでに高血圧を伴い、CKDを発症していた症例を経験しました。腎組織の評価では多くの膨化した糸球体に加え、いくつもの荒廃化した糸球体が観察されました。このお子さんは超低出生体重で生下時のネフロン数が少なかった事に加え、糸球体でのハイパーフィルトレーションの結果、中学生で早くもCKDを引き起こしたものと推察しました。最近になり、同様の症例報告が相次いでいることから、成人期よりも「より早期」に、低出生体重で生まれた児がCKDを発症する可能性がある、ということが分かりました。

#### 4. 早産児・低出生体重児の腎臓発達に影響する後天的要因

一方で、このような早産児や低出生体重児が全例で将来のCKDを発症するわけではありません。これまでに早産児や低出生体重児が将来、CKDになりやすくなる後天因子の報告としては、「新生児期の急性腎障害・AKIの既往」が挙げられています。救命のために行われる「新生児集中治療の内容」が影響することは確かですが、あまり詳しくは分かっていません。

そこで我々、順天堂大学小児科の研究グループでは生まれたばかりのラットの眼に、網膜障害を生じさせるほどの高濃度酸素を暴露した動物モデルを用いて、腎臓発達の程度を評価しました。すると網膜症群では対照群に比べて、腎臓でのネフロン形成が悪く、生後わずかながら「新生するネフロン数」にも制限がかかる事が判りました。つまり新生児医療の現場で、早産児や低出生体重児の

### 9. 小児CKDに対し低出生体重がもたらすリスク

| 出生年          | 小児CKD群の低出生体重児数 (%) | 一般集団群の低出生体重児数 (%)       | リスク比 (95%CI)                   | p値               |
|--------------|--------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|
| 1993-1995    | 10 (29%)           | 257,754 (7.1%)          | 5.42 (2.59-11.34)              | < 0.01           |
| 1996-1998    | 13 (23%)           | 282,089 (7.8%)          | 3.55 (1.91-6.62)               | < 0.01           |
| 1999-2001    | 17 (31%)           | 304,329 (8.6%)          | 4.88 (2.75-8.67)               | < 0.01           |
| 2002-2004    | 13 (26%)           | 310,504 (9.2%)          | 3.48 (1.85-6.55)               | < 0.01           |
| 2005-2007    | 13 (30%)           | 311,549 (9.6%)          | 4.08 (2.13-7.82)               | < 0.01           |
| 2008-2010    | 10 (29%)           | 310,319 (9.6%)          | 3.77 (1.81-7.84)               | < 0.01           |
| <b>Total</b> | <b>76 (28%)</b>    | <b>1,776,544 (8.6%)</b> | <b>調整リスク比 4.10 (3.14-5.34)</b> | <b>&lt; 0.01</b> |

Hirano O et al. Nephrol Dial Transplant. 2016

### 10. 超低出生体重で出生した児の思春期でのCKD発症例

**【症例】** 13歳4か月・女児

**【主訴】** 蛋白尿

**【周産期歴】** 在胎23週、630gで出生。  
発育・発達は概ね正常。普通学級に就学。

**【現病歴】** 中学2年の学校検尿で初めて蛋白尿(3+)を指摘されて当院受診。

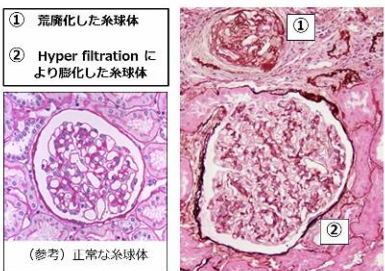
**【初診時所見】** 血圧 140/80mmHg  
血清クレアチニン 0.94mg/dL

西崎, 清水 ほか. 日周産期・新生児学誌. 2011

### 11. 超低出生体重児の思春期でのCKD発症例

① 荒廃化した糸球体

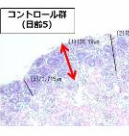
② Hyper filtration により膨化した糸球体



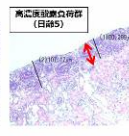
西崎, 清水 ほか. 日周産期・新生児学誌. 2011

### 12. 高濃度酸素曝露による網膜症モデルラットでの腎臓発達の検討

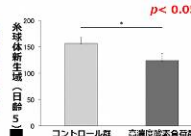
コントロール群 (日齢5)



高濃度酸素曝露群 (日齢5)

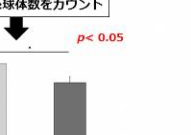


糸球体新生域 (日齢5)



p < 0.05

2週間後に糸球体数をカウント



p < 0.05

後天的な要因 (高濃度酸素曝露) により、生後の腎臓発達 (糸球体新生域の狭小化、糸球体数の減少) に悪影響を与える可能性が示された。

(参考) ラットにおける網膜症曝露  
日齢5 糸球体発生期  
日齢12 糸球体発生終了  
日齢19 網膜による網膜症の発達のピーク

Nakagawa M, Nishizaki N, Shimizu T et al. Pediatr Int. 2017

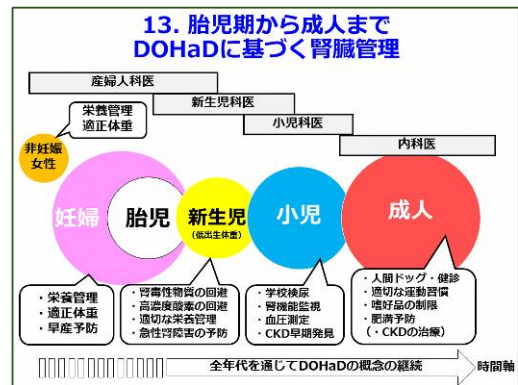
救命のために用いる高濃度酸素は、酸化ストレスや血管新生の機序を介して、網膜のみならず出生後の児の腎臓の発達にも悪影響を与える可能性があると考えられます。その他、新生児医療の現場で良く用いられる抗菌薬や出生後の栄養管理内容なども生後早期の腎臓の発達と深く関係している可能性があり、今後の検討が待たれます。

## 5.まとめ

以上、今回は「低出生体重と慢性腎臓病」というテーマでお話し致しました。わが国の出生数の減少と低出生体重児の増加がもたらす様々な現象は、われわれ小児科医にとっても新しい課題です。

腎臓に関して言えば、早産や低出生体重児の成長後のCKDに留意するために、妊婦に関わる産婦人科医、出生直後に関わる新生児科医をはじめ、成長をフォローアップする小児科医、成人後に生活習慣病やCKDを診療する内科医との間で時間軸を越えた「末永い連携体制」が必要となってきます。またこのような児のCKDを早期発見できるような非侵襲的かつ鋭敏なバイオマーカーの開発も急務だと思います。

今後は体重が軽く生まれた子ども達の個々のニーズに見合った、さまざまな健康増進のための医療を提供できるように国をあげて、努める必要があります。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>