

厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床
試験体制整備
分担研究報告書

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療に関する研究
分担研究者 本田雅敬 都立八王子小児病院副院長

研究要旨

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に伴う巣状分節性糸球体硬化症は小児末期腎不全の原因の約 20%を占め、その治療法の開発は急務である、しかし現在エビデンスのある報告はない。今までの報告及び都立清瀬小児病院の成績からシクロスポリン及びメチルプレドニゾン大量療法の有効性が考えられ、そのパイロットスタディーを立ち上げた。その結果現時点では微少変化型ネフローゼ症候群に 90%、巣状分節性糸球体硬化症に 100%の完全寛解を得ている。今後このパイロットスタディーを継続する共に多施設のシクロスポリンとメチルプレドニン大量療法の比較試験を検討するプロトコールの作成を検討する予定である。

A. 研究目的

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) を伴った巣状分節性糸球体硬化症は小児期末期腎不全の原病のうち獲得性腎疾患で最大の原因を占める。そのため治療法の開発は急務である。しかし、現時点ではエビデンスレベルの高い有効な治療法は確立されていない。それは症例数が少ない事、5年以上の長期スタディーでないと腎予後が言えない事などからである。しかし近年、シクロスポリン及び頻回のメチルプレドニン大量療法の報告が多く見られ、その有効性が注目されている。今回それらの報告及び都立清瀬小児病院での成績を検討した。その結果小児難治性腎疾患で多施設パイロットスタディーを立ち上げた。その結果から当研究班で行う多施設ランダム化対照試験についても検討した。

B. 方法

1. 過去の論文のエビデンスの検討
2. 多施設パイロットスタディーの検討
3. 当研究班のプロトコールの検討
(倫理面への配慮)

現在行っているパイロットスタディーは都立清瀬小児病院の倫理委員会の審議を得たもので治療による利益の可能性、十分な有害事象の説明などに配慮した説明と同意書を作成したものを使用している。また各施設では独自に倫理委員会などでの審査を行うように勧めている。

C. 結果

I 過去の報告及び都立清瀬小児病院の成績の検討

1. FSGS と SRNS

SRNS は一般に 4 週間の連日投与のステロイドとその後減量して 8 週間で完全寛解しない場合を指す (94%は 4 週で完全寛解する事から 4 週で考える方法もある)。その約半数を占める巣状分節性糸球体硬化症 (以下 FSGS) は小児期末期腎不全の約 2 割を占め、先天性の腎尿路疾患に次いで多い。FSGS は発症から 10 年で約 4 割が、最終的には約半数が末期腎不全に陥る予後不良な疾患である¹⁾。

FSGS については最近の総説で内科の Cameron が The enigma of FSGS²⁾、小児科の Tejani が The dilemma of FSGS³⁾

と表現したように、その診断及び治療上さまざまな問題を抱えている。

FSGS は、特発性ネフローゼ症候群だけでなく糸球体数が減少する場合や、アルポート症候群、HIV 感染やヘロイン中毒による二次性でも、巣状分節性に糸球体の硬化があれば病理所見では FSGS と診断される。この様に FSGS は成因が単一ではない。以上から特発性も単一ではない可能性がある。一方微少変化型 NS と、FSGS との異同も問題になる(後述)。低年齢発症や黒人の予後が悪いという成績や Podocin、 α -actinin-4、WT1 等の遺伝子異常の存在もそれを裏付ける⁶⁾。遺伝子異常は治療しても上皮細胞の構造的な問題があり、効果は期待できない。

初回腎生検での予後判定について、微小変化型ネフローゼは抵抗性が続くと FSGS に移行し、メサンジウムの増殖性変化があっても、微少変化に移行することもあれば FSGS に移行する場合もあると報告されている⁵⁾。一方初回腎生検は意味がなく、むしろ免疫抑制剤に対する反応が予後を左右するとの報告も見られる⁵⁾。都立清瀬小児病院の成績でもサイクロフォスファミドに反応がよければほとんど腎不全には至らないが、治療抵抗性の予後は明らかに悪く 15 年で大半が腎不全になっている⁷⁾。

一方ステロイド感受性から抵抗性に、抵抗性から感受性に行き来する場合があることを考えると、一部の FSGS は感受性と同一疾患だと考えられる。都立清瀬小児病院の成績⁸⁾では初回ステロイド感受性のうち late non-responder は 4.5% であるが、全 SRNS からみると 1/4 が最初ステロイドに反応し、その後感受性から抵抗性に変わっている。抵抗性に変わった群の予後は初回からの抵抗性と変わりが無い。抵抗性でも一方免疫抑制剤に反応し、寛解すればステロイド感受性に移行し、その予後は比較的良好である。

初回腎生検の意義を明らかにするため

に、都立清瀬小児病院で 6 カ月以上治療しても完全寛解しないステロイド抵抗性ネフローゼ 74 例の後方視的研究を行なった⁵⁾。経過観察期間は平均 7.8 年、男女比 54 対 20、発症年齢は平均 5.7 歳で 2、3、4 歳にピークが見られた。初回腎生検では微少変化型(MC)が 31 例、FSGS 29 例(39%)、びまん性メサンジウム増殖(DMP)が 14 例、最終腎生検では、腎機能が悪化した例はすべて FSGS に移行したため、MC は 31 例から 21 例に、DMP も 14 例から 9 例に減少し、FSGS が 44 例(59%)に増加していた。病理所見と予後を見ると、初回病理所見では MC の完全寛解が 55%、感受性ネフローゼを一応完全寛解と同様とすると 68%、DMP も 71%が同様に寛解しているのに対し、FSGS は 34%と少なかった。腎機能障害移行例は、軽いものも含めると MC で 26%、DMP で 14%、FSGS が 24%と、FSGS と微少変化型に差がなかった。最終病理所見と予後を見ると、FSGS の約 30%、MC と DMP でそれぞれ 95%、89%が完全寛解し、FSGS のみ 40%が腎不全に陥っていた。

以上から初回腎生検では FSGS は微少変化型に比べ寛解率は悪いが、10 年の経過観察期間では腎死に陥る率は差がない事が考えられる。

以上の問題点を考慮した上で治療について紹介する。

2. ステロイド抵抗性ネフローゼの治療

北米の小児専門医の治療 169 人に調査した最近の報告⁹⁾では、SRNS に良く行われる治療として以下が挙げられている。ステロイドの 3 カ月以上投与とサイクロフォスファミドがそれぞれ約 30%、ステロイドのパルス療法と免疫抑制剤の併用が 17%、パルス療法単独が 12%、シクロスポリンが 36%と米国でも薬剤選択に一定の見解はない。

1) サイクロフォスファミド(CPM)

CPM の 60 例の SRNS に対するコント

ロールスタディでは、プレドニゾン 40mg/m² 隔日投与 12 カ月を対照群に、2.5mg/kg を 3 カ月投与のプロトコールで行われた。FSGS の頻度は 18%、経過観察期間は 4 年、蛋白尿と腎機能の予後に差は認められず、完全寛解例も両群に差はない (25%対 28%) が、効果なしは CPM 投与群が高い (36%対 57%) 結果であった¹⁰⁾。伊藤らのレトロスペクティブな検討でも、同様であった。

サイクロフォスファミド大量療法 500-750mg/m² については効果が有る可能性もあるが、報告が少なく明らかではない。

2) シクロスポリン(CS)

正式なコントロールスタディで長期予後を見たものはないが、Ingulli 等¹²⁾ は、CS を 4~20mg/kg、27.5 カ月(3~97 カ月)投与して 8.5 年経過を追った結果、21 例中 5 例のみが末期腎不全になっただけであった。同じ期間経過観察した historical control の 78% (54 例中 42 例) が末期腎不全になっており、CS の長期大量投与は有効とした (図 2)。しかし、完全寛解例の半数がクレアチニン 1 mg/dl 以上を示しており、長期大量使用は腎毒性の問題があると考えられる。

CS の短期コントロールスタディ (30 例) は¹³⁾、6 カ月投与で 2 つ見られるが、いずれも投与中は有意に寛解例が多いが、中止すると寛解例も悪化し、結果的に長期大量投与が必要と報告されている。

伊藤らは 12 例にシクロスポリンを 5mg/kg/日、全血トラフ 6 カ月投与し、4 例が完全寛解、4 例が不完全寛解であったが、中止例 5 例は 2 カ月以内に総て再発し、維持例は腎毒性を考え、2.5mg/kg/day としたが、4 例中 2 例で再発している。またシクロスポリン投与例は長期腎生存率に差を認めなかったと報告している。さらに抵抗性に CS を投与した場合、投与中 22 例中 9 例が腎機能低下、6 例が高血圧を起こしいずれも治癒

可能であったが注意が必要である¹⁵⁾。

以上をまとめるとシクロスポリンは有効な治療だが長期、大量に用いなければ長期予後の改善は期待できない事が問題であり、シクロスポリンは長期使用により尿細管、間質の変化が起きやすい報告は多く認められ¹⁶⁾、その腎毒性に注意して使用する必要がある。

3) 頻回 MPT

FSGS に対する頻回 MPT について Mendoza¹⁾ は最初の 1~2 週に週 3 回、以後 3~10 週に週 1 回、11~18 週目は 2 週に 1 回、19~52 週には月 1 回行い、プレドニゾンを 2 mg/kg 隔日で使用し、無効時、再発時には、この初期治療に CPM またはクロラムブシルを併用した。23 例中 15 例が初期治療のみで効果がなく、免疫抑制剤とパルス療法をもう 1 クール以上 (8 例が 2 回以上、最大 6 回) 行った。パルス療法と免疫抑制剤の併用で、平均 46 カ月で、12 例が完全寛解、4 例が軽度蛋白尿、2 例が高度蛋白尿、4 例が腎不全、1 例が末期腎不全という好成績をあげた¹⁷⁾。FSGS に対するメチルプレドニゾンのパルス療法は他にも多数の報告があるが、これらはすべてコントロールスタディではない。Tune 等はこれらの報告から免疫抑制剤を併用すれば有効としている¹⁸⁾。ただし、Mendoza の使用方法については 23 例中 8 例が 2 クール以上の免疫抑制剤使用のため無精子症の可能性がかなり高い量を 1/3 の症例に使用している事になる。MPT と CS の併用についても報告があるが、コントロールスタディではない。平均 6.9 歳の 10 例にメチルプレドニゾンを 30mg/kg 週 3 回 2 週間投与後、週 1 回に減らし、プレドニゾン (PSL) を 2mg/kg 隔日投与に CS 6mg/kg を併用し、8 週後 CS だけを 3mg/kg 使用した。8 例が完全寛解、12~24 カ月後を見ても 7 例で完全寛解し、2 年で見ると効果は良好である⁵⁾。

都立清瀬小児病院では 1983 年から 92

年(33例)はCPM不応例全例にCSを投与し、93年以降(24例)は、CPMとCSの両者不応例、あるいはどちらかの不応例にMPTを12例に使用した。MPTは、Mendozaたちの方法を変更し、30mg/kg3日連続投与を1クールとし、2週連続1クール後、6カ月までは月1回、1クール、その後、3カ月ごとに1クール行った。その間、プレドニゾロンを1mg/kgを隔日併用した。

CSはCPMが効かない症例に、MPT療法は両者が効かない症例に使っているため、単純に比較はできないが、6カ月の時点の短期予後を見ると、CSとCPMは無効例(NS)の頻度は同様で(それぞれ42, 43%)、寛解率(軽度蛋白尿を含む)はCSの方が(48%対30%)高かった。またMPTは、寛解率が(66%)と非常に高く、無効例は17%であった。生存曲線では年代別に完全寛解率は5年で1993年以降80%と有意に改善していた。腎生存率は、93年以降では5年で90%とそれ以前の80%に比べ、改善していたが有意差は無かった⁵⁾。

以上から頻回のMPTは予後を改善する可能性がある。一方MPTの副作用として重症NSに使用した事もあり、細菌性腹膜炎が12例中2例、高血圧が1例、徐脈が2例に見られたが、いずれも治療可能であった⁵⁾。徐脈を除いてネフローゼ症候群に伴う合併症がMPTにより悪化した事も考えられた事からMPTも副作用に注意して使用する必要がある。また2年間のMPT治療は成長や骨に与える影響が否定できない事からより短期の治療での効果を見る必要があると考えられる。

3. 文献

- 1) Mendoza SA Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 4:303, 1990
- 2) Cameron JS
The Enigma of focal segmental

- glomerulosclerosis
Kidney Int 50 (suppl. 57) S119-131, 1996
- 3) Cortes L and Tejani A
Dilemma of focal segmental glomerular sclerosis
Kidney Int 49 (suppl. 53): S57-63, 1996
 - 4) 池田昌弘 遺伝性ネフローゼ症候群 腎と透析, 2001, 50: 843-847
 - 5) 伊藤拓, 本田雅敬, 服部元史
ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療戦略
Pharma Medica 19: 124-136, 2001
 - 6) 伊藤拓, 吉川徳茂
小児ネフローゼ症候群 薬剤治療の現状
慶應医学 1994, 71: 211-222
 - 7) 伊藤拓, 本田雅敬, 玉江末広
ネフローゼ症候群の診断に関する最近の動向
小児の診断基準とその問題点
内科 79, 5: 863-868, 1997
 - 8) Vehaskari VM. Treatment practices of FSGS among North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 13:301-303, 1999
 - 9) Tarsnish et al cyclophosphamide does not benefit patients with FSGS. A report of the ISKDC. *Pediatr. Nephrol* 10: 590-593, 1996
 - 10) Guarti S, Kher V. Intravenous pulse cyclophosphamide—a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis *Indian Pediatr* 2000,37:141-148
 - 11) Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A.
Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis.
 - 12) Lieberman KV, Tejani A A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporin in steroid resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis children. *J Am Soc Nephrol* 7: 56-63, 1996
 - 13) Ponticelli C et al A randomized trial of cyclosporin in steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43: 1377-1384, 1993

- 14) 伊藤拓, 吉川徳茂
小児腎疾患におけるcyclosporin治療 その効果と副作用について
日児誌 94 1513-1516, 1990
- 15) Iijima K et al Risk factors for cyclosporin-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 61:1801-1805
- 16) Tune BM et al Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up *Clin Nephrol* 43:84-88, 1995
- 17) Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease *Pediatr Nephrol* 1996 10: 772-778
- 18) Honda M. Nephrotic syndrome and mizoribine in children. *Pediatr. Int.* 2002 44:210-6.
- 19) Delucci et al. Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2000,14: 1088-91

II 小児難治性腎疾患治療研究会のプロトコール

CSは通常量ではSRNSの予後を変えない事、長期、大量は有効だが、腎毒性が問題なこと、MendozaらのMPTは高率に寛解導入をもたらすが、アルキル化剤の併用は無精子症や発癌性の問題がある事。CSは腎移植で使用されるように短期間、高用量であれば腎障害を来さないと考えられ、3ヶ月程度なら可能と考えられる。

以上の結果を踏まえ、2000年から初回腎生検の微小変化型はその寛解率が高い事から最初からMPTを使用せず、CSを最初の3カ月間はトラフ120～150ng/mlで使い、その後は80～100ng/mlで維持し、プレドニゾロン1

mg/kgを隔日投与して1年間の治療を開始した。また初回腎生検でFSGSにはCSとMPTを最初から行い、CSはMCと同様な治療法とした。MPTは最初の3カ月間に月1回1クール行い、プレドニゾロンは1mg/kgを隔日投与とした。現在小児難治性腎疾患治療研究会で全国的なマルチセンタースタディーを行っているところであるが、FSGS(5例)は治療中100%完全寛解、MCは(12例)92%完全寛解を得ており、良好な成績になる可能性がある。ただし治療中寛解後再発例は5例あったがすべてステロイド感受性で、一時的にステロイドを投与した。1例は後にステロイド抵抗性かした。しかし、問題はCS中止後全例が再発し、MC例はその多くが頻回再発となり、FSGSはすべて抵抗性であった。これらに対してステロイド感受性例は頻回再発なら2年間のさらなるCSの投与、抵抗性例は再度FSGSのプロトコールを行っている所である。

III 当研究班のプロトコール作成について

1) 難治腎の微小変化型の検討では予測よりシクロスポリンでの寛解率が高かった(90%)。以前の清瀬の検討は35%であった。これはシクロスポリンの使用量を増加させたため及びステロイドの隔日投与の効果と推測される

2) FSGSでも同様な可能性が考えられる。すべての症例に副作用が強い可能性があるMPT+シクロスポリン+プレドニンを使用する必要があるか。以前の清瀬の検討では75%が免疫抑制剤で効果無くてもその後のMPTで効果があった

3) FSGSに対してのMPTの効果は100%であり、早期使用で効果が異なる可能性も考えられる。

以上からFSGSも含め、すべての抵抗性例にMPT+シクロスポリン群とシクロスポリン単独群で比較し、単独群は効果がなければ4ヶ月でMPTを加える方法での2群に分けたランダム化対照試験を計

画する事を検討した。

D. 考察

パイロットスタディの結果では予想より、完全寛解率が高く、早期治療、シクロスポリン+MPT の効果は十分であった。今後シクロスポリン単独でも効果が有るかの検討が必要と思われる。

E. 結論

1. シクロスポリンの大量投与あるいは頻回の MPT+免疫抑制剤の治療はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の予後を改善する可能性がある。

2. 多施設パイロットスタディーでは微少変化型に対するシクロスポリン+プレドニン併用療法は 92%に効果があり、FSGS に対する MPT+シクロスポリン+プレドニンは 100%の完全寛解を得た。しかし、終了後全例再発したためその後の治療も重要である。

3. シクロスポリン+ステロイドで予想以上の効果があったため、病理所見によらずこの治療ではじめても良いかの検討が必要である。

F. 研究発表

<和文論文>

幡谷浩史, 本田雅敬

血液透析療法

小児看護, 2003, 26: 61-65

中島泰志, 本田雅敬

腸管出血性大腸菌感染症

病理と臨床 臨時増刊号, 2003, 21: 166-170

幡谷浩史, 本田雅敬

慢性腎不全と成長障害

小児内科, 2003, 35: 462-464

池田昌弘

急速進行性腎炎

小児科診療, 2003, 66: 580-584

本田雅敬

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

小児科診療, 2003, 66: 605-611

西尾利之, 本田雅敬

Alport 症候群

小児内科, 2003, 35: 879-882

本田雅敬

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治

療指針

腎臓, 2003, 35: 23-28

中島泰志, 池田昌弘, 若木均, 亀井宏一, 森一越, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬

小児における急性期血液浄化

小児腎不全会誌, 2003, 23: 156-158

石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

小児の慢性腎炎と保存期腎不全患者に対する食事療法

小児科, 2003, 44: 1711-1717

矢田菜穂子, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

腹膜透析カテーテル関連合併症

日腎会誌, 2003, 45: 378-380

吉野篤範, 本田雅敬, 幡谷浩史, 坂爪悟, 木幡一夫, 田中百合子, 川村研, 上山泰淳, 中井秀郎, 宍戸清一郎

小児慢性腹膜透析患者のトンネル感染に対するカフ出し術の有効性の検討

日腎会誌, 2003, 16: 33-38

矢田菜穂子, 石倉健司, 亀井宏一, 森一越, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

Reversible posterior leukoencephalopathy と急性腎不全を伴った容連菌感染後急性糸球体腎炎

透析会誌, 2003, 36, 1599-1603

本田雅敬

小児末期腎不全

透析会誌, 2003, 36, 1589-1597

<英文論文>

Araki Y, Hataya H, Ikeda M, Ishikura K, Honda M.

Intranasal mupirocin does not prevent exit-site infections in children receiving peritoneal dialysis

Peri Dial Int, 2003, 23: 267-269

Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M.

Suitable dialytic indicators for pediatric peritoneal dialysis patients : The alternative to creatinine clearance

Peri Dial Int, 2003, 23: 270-275

Ito S, Hataya H, Ikeda M, Takata A, Kikuchi H, Hata J, Morikawa Y, Kawamura S, Honda M.

Alport Syndrome-Like basement membrane changes in frasier syndrome : An electron microscopy study

Am J Kidney Dis, 2003, 41: 1110-1115
〈著書〉
本田雅敬
小児難治性ネフローゼ症候群の治療
「別冊：医学のあゆみ 腎疾患—state of arts」浅野泰, 小山哲夫編
医歯薬出版株式会社, 東京, p189-193, 2003
本田雅敬
小児透析患者の高血圧に対する ACE 阻害薬の使用のコツ
「透析療法のコツと落とし穴」浅野泰編
中山書店, 東京, p114-16, 2003
本田雅敬
腎尿路疾患
「健康障害をもつ小児の看護」松尾宣武, 濱中喜代編
メヂカルフレンド社, 東京, p297-307, 2003
本田雅敬
小児における腎不全治療 「透析看護」日本腎不全看護学会編
129-136, 2003 10月 医学書院 東京
本田雅敬
小児腎臓病の食事 120-134腎臓病食品交換表 中尾俊之他編
医歯薬出版 2003年7月 東京
本田雅敬
小児患者に対する透析
透析療法合同専門委員会編
336-345 血液浄化療法ハンドブック改訂第3版
協同医書出版 2004年1月東京
本田雅敬
透析療法
専門医に聞く最新の治療(2版)
小児の透析
300-303P 2003年7月 中外医学社 東京
〈学会〉
本田雅敬
小児末期腎不全治療の現況 (教育講演)
第48回日本透析医学会, 大阪, 2003年6月
本田雅敬
ESRD への進行抑制と透析導入時期 (シンポジウム)
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
亀井宏一, 西尾利之, 若木均, 中島泰志, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

10年以上経過観察し得た小児期発症 IgA腎症の長期予後についての検討
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
石倉健司, 若木均, 西尾利之, 中島泰志, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬
小児腹膜透析患者の腹膜炎に対する新しい治療法: 抗生剤間欠的投与法の有効性と血中、腹水中濃度の検討
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
中島泰志, 本田雅敬, 池田昌弘, 石倉健司, 幡谷浩史, 若木均, 西尾利之
小児腹膜透析導入のタイミング
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
森一越, 西尾利之, 若木均, 中島泰志, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬,
慢性腎不全患児に対する移植前麻疹ワクチン接種の効果
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
粟津緑, 小林靖明, 本田雅敬
抗フィブロネクチン抗体を有した TINU 症候群
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
田中百合子, 小林靖明, 亀井宏一, 矢田菜穂子, 若木均, 森一越, 幡谷浩史, 石倉健司, 池田昌弘, 本田雅敬, 森義昭, 佐藤裕之, 浅沼宏, 宍戸清一郎
偽性低アルドステロン症・腎不全で発症し、電解質異常が遷延した両側水腎症の一例
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
上牧勇, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬, 浅沼宏, 宍戸清一郎, 川村貞夫, 森川征彦
腎移植後 10年のプロトコールバイオプシーにおけるシクロスポリンの影響
第38回日本小児腎臓病学会, 東京, 2003年7月
本田雅敬
学校検尿異常とその対応
東久留米医師会講演会, 東京, 2003年5月
本田雅敬

ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド療法とその問題点

第4回東京腎炎・ネフローゼ研究会, 東京, 2003年7月

本田雅敬

小児腎不全と成長ホルモン治療とその問題点

九州小児腎疾患と成長障害研究会, 東京, 2003年8月

若木均, 本田雅敬, 中島泰志, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘

新生児期に両側腎腫大, 著明な高血圧を認めたADPKDの2例

第33回日本腎臓学会, 北海道, 2003年9月

松山健, 田中百合子, 小林靖明, 五十嵐隆, 池田昌弘, 本田雅敬

Dent病における血中尿中アポ蛋白の検討

第46回日本腎臓学会, 東京, 2003年5月

幡谷浩史, 石倉健司, 池田昌弘, 本田雅敬, 松山健

尿中赤血球形態 (gutaraldehyde 固定光学顕微鏡法) と検尿・腎生検結果との比較

第46回日本腎臓学会, 東京, 2003年5月

若木均, 大迫豊, 中島泰志, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

新生児期に両側腎腫大, 著明な高血圧を認めたADPKDの2例

Autosomal dominant polycystic kidney disease presented bilateral enlarged kidney and severe hypertension in neonatal period

第10回小児高血圧研究会, 東京, 2003年9月

池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 若木均, 中島泰志, 本田雅敬, 西村玄

尿毒症性獅子面症(uremic leontiasis ossea)の2症例

第25回小児腎不全学会, 群馬, 2003年, 9月中島泰志, 本田雅敬, 池田昌弘, 若木均, 大迫豊, 石倉健司, 幡谷浩史

小児腹膜透析における血圧管理

第25回小児腎不全学会, 群馬, 2003年, 9月石倉健司, 若木均, 大迫豊, 中島泰志, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

小児腹膜透析患者のNa除去量の検討

第25回小児腎不全学会, 群馬, 2003年, 9月吉野篤範, 大橋牧子, 永井敏郎, 上田義彦, 池田昌弘, 本田雅敬

Frasier syndromeに近い clinical spectrum

を持った Denys-Drash syndrome の1例

第25回小児腎不全学会, 群馬, 2003年, 9月星井桜子, 本田雅敬

小児のPD 腹膜炎の管理

第9回日本腹膜透析研究会, 東京, 2003年10月

大迫豊, 若木均, 中島泰志, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬

ゆめ (少液量モード) 使用における, 残液量の検討

第9回日本腹膜透析研究会, 東京, 2003年10月

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成
のための多施設共同研究と臨床試験体制整備

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療研究

実施計画書（案）

I. 研究の経緯・背景

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群のうち約半数は巣状分節性糸球体硬化症でその約半数は末期腎不全に陥る。これは小児期末期腎不全の約 20 %を占め、後天性腎不全の最大の原因であり、その有効な治療の確立は急務である。しかし、現時点で有効な治療方法は確立されていない。今までの研究で初回早期腎生検での微小変化型、び慢性メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化症の予後は組織が変化するため、末期腎不全に陥る率には差がないとの報告も見られる。近年長期シクロスポリンの使用やメチルプレドニゾン大量療法はその予後を変える可能性が示唆されているが、長期コントロールスタディーはない。清瀬小児病院での 74 例の成績では初回腎生検での微小変化型やび慢性メサンギウム増殖は腎不全に陥る率には差がないが、完全寛解率が良好であった。またシクロスポリンはサイクロフォスファミドに比べ、完全寛解率は高かった (35 %) が、無効例は 42 %同様であった。メチルプレドニン大量療法は明らかに寛解率が高く (66 %)、腎死の率も 5 年で 10 %と他の半数程度であった。以上から小児難治性腎疾患治療研究会では 2001 年より多施設研究を行い、初回腎生検で微小変化型やび慢性メサンギウム増殖にはシクロスポリンを使用し、巣状分節性糸球体硬化症ではメチルプレドニン+シクロスポリンを使用し微小変化型では 12 例中無効例 1 例のみ、巣状分節性糸球体硬化症では 5 例全例が完全寛解と言う成績を得た。しかし、シクロスポリン単独か、メチルプレドニゾン大量療法の併用のどちらがより有効かの結論は得られていない。

II. 目的

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群においてシクロスポリン単独とメチルプレドニゾン大量療法の併用の有効性及び安全性を比較検討する。

III. 対象

1. 選択基準

以下の基準の全てを満たす患者

- 1) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群で以下の定義を満たす患者
 - (ア) ISKDC あるいはそれに準じた治療法で行われている患者
 - (イ) 4 週のプレドニゾン連日投与においても血清アルブミンが 2.5g/dl 以下の患者
 - (ウ) 4 週で不完全寛解の場合は 8 週以内に 2.5g/dl 以下になった患者
- 2) 治療前に腎生検を行い、微小変化型、び慢性メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化症で他の糸球体腎炎が否定的な患者
- 3) 発症・発見年齢が 18 歳以下の患者
- 4) 文書による同意が得られた患者

2. 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者

- 1) 本試験使用薬剤に対し過敏症既往歴がある患者
- 2) 慢性腎機能障害患者 ($Cr < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)
- 3) 重篤な感染症を有する患者
- 4) 重篤な肝障害のある患者
- 5) 既に他の免疫抑制剤を使用している患者
- 6) その他、試験担当医師が本試験対象として不相当と判断した患者

IV. 方法

1. 登録と無作為割付

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と診断され、治療研究の同意の得られた患者は、事務局に患者登録し、無作為割付による AB 治療群の指示をうける。

2. 投与量および治療期間

治療 A シクロスポリン+プレドニゾン隔日投与 (2 年間)

治療B 治療A+メチルプレドニン大量療法（2年間）

○プレドニゾン

1mg/kg/day（分2-3）1ヶ月

1mg/kg/2 days（分1）23ヶ月

○シクロスポリン

トラフレベルで120-150 ng/ml 3ヶ月

トラフレベルで80-100 ng/ml 9ヶ月

トラフレベルで60-80 ng/ml 12ヶ月

○メチルプレドニン大量療法

1, 2, 5, 9, 13週に1クール行う。1クールは30mg/kg/日（最大1g）で3日連続で行う。

注1）寛解後の治療中の再発（血清アルブミン 2.5g/dl 以下）はステロイドを2mg/kg 連日（Max80mg）で行い、蛋白3日間陰性後隔日投与にし、2mg/kg/2日2週間後元の量に戻す

注2）4ヶ月の時点で判定し、ネフローゼ症候群持続例は（血清アルブミン 2.5g/dl 以下）、A群はB群の治療に変更する。B群では離脱とする。

注3）不完全寛解例の予後は決して悪くないため、不完全寛解で治療法は変更しない。

注4）シクロスポリンは原則食前15-30分投与とする。

注5）経過中頻回再発やステロイド依存性の定義を満たした例は離脱とする。

注6）試験期間が終了し、ネオオーラルの投与を終了する場合には、1週間に0.5-1.0mg/kg/日ずつを目安として、徐々に減量し、本試験を終了する。

3. 評価項目

4ヶ月時及び24ヶ月時

寛解の有無、時期（不完全寛解、完全寛解）

再発の有無、時期、予後、回数

尿蛋白（一日排出量、クレアチニン比）

24ヶ月時

クレアチニンクリアランス（estimated CCr）

腎生検所見の推移、シクロスポリン腎毒性

安全性（副作用発現や投与中止の頻度）

1) 一次評価指標（Primary endpoint）

4ヶ月時及び24ヶ月時寛解率

4. 観察項目

1) 患者背景

性別、生年月日、家族歴、臨床経過

2) 身長、体重、血圧（治療開始時、開始後2週、1、2、3、4、5、6、9、12、15、18、21ヶ月時、終了時）

3) 尿定性、尿化学（試験開始前、開始時、開始後1ヶ月毎）

尿蛋白、沈査、尿蛋白定量、クレアチニン定量

尿中β2マイクログロブリン、NAG

4) 血液一般、生化学検査（治療開始時、開始後2週、1、2、3、4、5、6、9、12、15、18、21ヶ月時、終了時）

ヘモグロビン、白血球数、血小板数

BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、

TP、Alb、T-Chol

5) シクロスポリン血中濃度（開始1ヶ月間は1-2/週、その後1ヶ月毎）

内服後12時間値

両群とも投与開始1ヶ月時、4ヶ月時、13ヶ月時に内服前（0）、内服1、2、3、4時間後の血中濃度を測定する。

6) 腎生検所見 (開始前、終了時)

5. 併用禁止薬

試験期間中、マクロライド系抗生剤の併用は禁止する。

6. 併用可能薬

試験期間中、血圧降下剤、利尿剤、抗凝固薬の併用は可とする。

7. 中止・脱落

中止と脱落例については中止・脱落年月日、理由およびその後の経過などを記録する。
中止とは担当医師による試験の中断、脱落とは患者側による試験の中断とする。

V. 目標症例数及び予定期間

1. 目標症例数

A 群：20 例

B 群：20 例

2. 観察期間：2 年間

3. 試験期間：2004 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日

VI. 実施場所

参加施設の各病院

VII. 安全性の確保について

1. 予想される有害事象

1) プレドニゾロン (ステロイド)

高血圧、眼圧上昇、白内障、肥満等の発現が予想される。

2) シクロスポリン (ネオーラル®)

高血圧、易感染性、腎機能障害、多毛、歯肉肥厚、振戦、白質脳症等の発現が予想される。

3) メチルプレドニゾロン大量療法

高血圧、易感染性、けいれん、不整脈、徐脈、眼圧上昇、胃潰瘍、無菌性骨頭壊死、高血糖、血栓症、ショックの発現が予想される。

2. 被験薬の減量・中止基準

有害事象が発現した場合は、担当医師の判断により被験薬の減量または投与の中止を行い適切な治療に切り替える。

3. 有害事象の取り扱い

治療による薬剤が原因と考えられる副作用および試験期間に新たに発現した臨床検査値の異常変動は有害事象として扱う。有害事象が発生した場合は関係製薬会社に有害事象発生を連絡する。

有害事象が発現した場合は、可能な限りの追跡を行いその発現時期、内容、程度、処置、転帰および被験薬との因果関係などを記録する。

4. 重篤な副作用および合併症・偶発症が発現した場合の対応

担当医師は、試験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用症状および臨床検査値異常変動などが発現した場合には、速やかな適切な処置を行うとともに、その内容を試験責任医師、関係医師に報告し、関係者に速やかに連絡する。

5. 試験実計画の変更および試験の中止

試験の進行中に安全性に問題があった場合や、中間解析の結果にともなう試験実施計画の変更または試験中止の必要性が生じた場合、運営委員会は各施設の試験関係医師と連絡・協議し試験計画の変更あるいは中止を決定できる。

VIII. 緊急時の連絡先

各病院の試験担当医師

IX. 金銭の支払および健康被害補償?

1. 患者への費用負担

本研究の検査費、薬剤費は日常診療の範囲内であることから、保険診療の自己負担分は患者負担とする。

2. 健康被害補償

本試験で使用する薬剤は市販されており、また合併症などの治療に供される併用薬も市販された薬剤を選択するものとする。試験担当医師は、本試験で発生した患者の健康被害に対し必要かつ適切な処置を行うこととする。また、重篤な副作用が発現した場合には、日常診療の場合と同様に医薬品副作用被害救済制度による救済給付申請の対象となる。

X. プライバシー保護に関する配慮

1. 患者の同意

担当医師は試験開始に先立ち、患者に下記内容について文書を示し十分説明した後、参加については文書により患者本人または保護者の自由意志による文書による同意を得る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定の欄に記入する。

- 1) 試験の目的および方法
- 2) 試験が病院の倫理委員会または治験審査委員会（IRB）で審査・承認されていること
- 3) 予想される効果および危険性
- 4) 当該疾患に対するほかの治療方法の有無およびその内容
- 5) 患者が試験への参加に同意しない場合であっても不利益はうけないこと
- 6) 患者が試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- 7) その他患者の人権の保護に関し必要な事項
- 8) 副作用や健康被害が起きた場合

XI. その他

1. 症例の取扱い

本試験はITT（Intention To Treat）解析の理念に従って実施する。ただし、問題症例については運営委員会において確認する。

2. 解析

評価および結果の分析は治験内容を遮蔽された解析者が実施する。Intention to treat解析を基本とし、累積イベントの回避率はKaplan-Meier法を用いGreenwood法による区間推定を行う。群間比較にはLog-rank testを用いる。また繰り返し測定値の解析では特性を考慮しGEE（Generalized Estimating Equation method）などを用いる。調整オッズ比は比例ハザード性の検討を行い、拡張法を考慮したコックスの比例ハザード関数モデルで求める。また背景因子との交互作用を分散分析などで解析する。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備
研究構成員

	氏名	所属	役職	所属住所
主任研究者	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科	教授	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
分担研究者	飯島 一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	五十嵐 隆	東京大学医学部小児科	教授	〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
	川村 孝	京都大学保健管理センター	教授	〒606-8501 京都市左京区吉田本町
	中村 秀文	国立成育医療センター 治検管理室	室長	〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
	本田 雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長	〒193-0931 八王子市台町 4-33-13
研究協力者	粟津 緑	慶應義塾大学小児科	講師	〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
	池田 昌弘	東京都立清瀬小児病院腎内科	医長	〒204-8567 東京都清瀬市梅園 1-3-1
	内山 聖	新潟大学大学院 医歯学総合研究科	教授	〒951-8510 新潟市旭町通 1 番町 757
	大友 義之	埼玉県立小児医療センター 腎臓科	科長	〒339-0077 埼玉県岩槻市馬込 2100
	香美 祥二	徳島大学医学部付属病院 小児科	講師	〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15
	郭 義胤	鹿児島市立病院小児科	医長	〒892-8580 鹿児島市加治屋町 20-17
	倉山 英昭	国立療養所千葉東病院小児科	医長	〒260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673
	佐々木 聡	北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻 生殖発達医学 講座 小児科学分野	助手	〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目
	里村 憲一	大阪府立母子保健総合医療セ ンター 腎・代謝科	科長	〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
	高橋 昌里	駿河台日本大学病院小児科	科長	〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13
	竹村 司	近畿大学小児科	教授	〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2
	田中亮二郎	兵庫県立こども病院腎臓内科	医長	〒654-0081 神戸市須磨区高倉台 1-1-1
	谷澤 隆邦	兵庫医科大学小児科	教授	〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1
	中里 仁史	熊本大学医学部附属病院	助手	〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1
	中島 滋郎	大阪大学大学院医学系研究科 生体統合医学小児発達医学講 座 小児科	講師	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
	野津 寛大	神戸大学大学院医学部成育医 学講座小児科	助手	〒657-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1
	波多江 健	福岡市立こども病院感染症セ ンター 第三内科	部長	〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1
	服部 元史	東京女子医科大学腎臓病総合 医療センター 小児科	助教授	〒162-0054 東京都新宿区河田町 8-1
	浜平 陽史	姫路赤十字病院小児科	医員	〒670-8540 姫路下手野 1 丁目 12-1
	古瀬 昭夫	熊本中央病院小児科	部長	〒862-0965 熊本市田迎町田井島 1-5-1
	和田 尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長	〒420-0953 静岡県静岡市漆山 860
研究協力者 事務局	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	助手	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1
	矢田菜穂子	和歌山県立医科大学小児科	大学院生	〒641-8509 和歌山市紀三井寺 811-1

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成
のための多施設共同研究と臨床試験体制整備
分担研究報告書

ステロイド依存性ネフローゼ症候群治療に関する研究

分担研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

シクロスポリンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発回数を明らかに減少させることが報告されている。これまでの治療研究によって、シクロスポリンの旧製剤であるサンデイミュン®を用いた場合、トラフ値を最初の6ヶ月間80-100 ng/ml、その後の18ヶ月間を60-80 ng/mlに維持する投与方法が比較的有効で安全性も高いことが明らかにされていた。しかし、より血中薬物動態が安定するとされるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤：ネオーラル®が国内でも使用可能となり、移植領域では、内服2時間後の血中濃度であるC2値の有用性が報告されている。一方、最近では、大半の施設でネオーラル®が用いられているにもかかわらず、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全な投与方法は明らかではない。今回、我々は、上記のサンデイミュン®を用いた投与方法と同じ方法でネオーラル®を投与した場合の有効性について検討した。その結果、サンデイミュン®を用いた場合の治療中の再発回数、治療中の頻回再発の頻度がそれぞれ0.6回/年、16%であるのに比し、ネオーラル®を用いた場合はそれぞれ0.5回/年、19%と大差なく、サンデイミュン®と同等の効果を示すと考えられた。これらの結果をもとに、有効で安全性に優れたネオーラル®の投与方法を開発するための多施設によるランダム化対照試験として、ネオーラル®を食前投与とし、A群（トラフ値でモニタリング）：投与後6ヵ月間はトラフ値80-100 ng/mlとし、7ヵ月目からはトラフ値60-80 ng/mlで18ヵ月間（計24ヵ月間）治療、B群（C2でモニタリング）：投与後6ヶ月はC2目標値を600-800 ng/mlとし、7ヶ月目からはC2目標値を400-600 ng/mlで18ヵ月間（計24ヵ月間）治療の2群比較を行うプロトコールを作成した。

A. 研究目的

シクロスポリンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発回数を明らかに減少させることが報告されている。これまでの小児難治性腎疾患治療研究会による全国多施設ランダム化対照試験によって、シクロスポリンの旧製剤であるサンデイミュン®のトラフ値を最初の6ヶ月間80-100 ng/ml、その後の18ヶ月間を60-80 ng/mlに維持した場合、約半数の患者が2年間再発せず、副作用も比較的軽微であることが明らかとなった。

平成12年5月より、サンデイミュン®より血中薬物動態が安定するとされるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤：ネオーラル®が国内でも使用可能となり、最近では、大半の施設でネオーラル®が用いられているが、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全な投与方法は明らかではない。

本年度の研究目的は、上記のサンデイミュン®を用いた投与方法と同じ方法でネオーラル®を投与した場合の有効性等について検討するとともに、小児におけるネオーラル®の血中薬物動態の特徴を解析

し、その結果をもとに小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するネオーラル®治療研究のプロトコル案を作成することである。

B. 研究方法

小児難治性腎疾患治療研究会では、現在、前述の投与方法（投与後 6 ヶ月間はトラフ値 80-100 ng/ml とし、7 ヶ月目からはトラフ値 60-80 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療）で、サンディミュン®にかわってネオーラル®を用いたパイロット研究が行われている。この研究は進行中であるが、これまでのところ得られた治療中の再発回数、治療中の頻回再発の頻度について、サンディミュン®を用いたこれまでのデータと比較検討した。また、ネオーラル®内服直前（トラフ値：C0）、内服 1 時間後（C1）、2 時間後（C2）、3 時間後（C3）、4 時間後（C4）のシクロスポリン血中濃度を測定し、小児におけるネオーラル®の血中薬物動態の特徴を解析した。

（倫理面への配慮）

各研究施設の倫理委員会の承認を得てから施行するのはもちろんのこと、特に以下の点に配慮して研究を行った。

I. 研究等の対象となる個人の人權の擁護：本研究の結果に関し医学雑誌等に発表されることがあるが、患者名の暗号化を行うなどプライバシー保護には十分な留意を行い、各患者個人の結果に関しては一切公表されることはない。また、同意による研究開始後も患者自らの意志により研究を中止することは可能であり、研究中後も患者個人に対し一切の不利益を生じないように努める。以上のように、患者個人のプライバシーの保護と患者の不利益にならないように努める。

II. 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：患者さんへの「治療研究についての説明書」を用いて説明を行い、書面にて同意を得ることにより統一された説明の施行と同意の承諾に努める。また保護者のみならず可能な限り患者本人にも説明を行い、ICH E-11 に則りインフォームドアセント（口頭又

は文書）の取得も行う。

III. 研究等により生じる個人への不利益並びに危険性：治療中は定期的に腎機能、健康状態等必要な検査を行い、担当医師も副作用には十分注意をし、より細やかな対応を図ることにより事前に危険性を察知することに努め、患者個人に対し不利益や危険が生じないように努める。不利益や危険が生じた場合、早期に研究を中断し、不利益や危険に対し対応を行う。重篤な有害事象の発生時は、直ちに主任研究者、分担研究者に報告しその評価を行い、試験の中止を含めた対応を検討し、必要であれば家族に対する説明も行う。

C. 研究結果

サンディミュン®を用いた場合（N=24）の治療中の再発回数、治療中の頻回再発の頻度がそれぞれ 0.6 回/年、16 %であるのに比し、ネオーラル®を用いた場合（N=26）はそれぞれ 0.5 回/年、19 %と大差なく、サンディミュン®と同等の効果を示すと考えられた。

また、成人の報告では、シクロスポリン血中濃度のピークは大半が内服後 1 時間あるいは 2 時間にあるのに対して、小児では約 40%で 3 時間以降にピークがあるだけでなく、複数回測定してみると同一個体でもピーク時間は極めて不安定であり、従来報告されているよりもシクロスポリン薬物血中動態は不安定であることが明らかとなった。なお、今回の検討では全例で食後にネオーラル®を内服していた。

D. 考察

ネオーラル®では、吸収層から分布層にかけて投与後 4 時間までのシクロスポリン暴露量である AUC0-4 が患者ごとの吸収の違いを的確に捉えることが注目され、その有用性も報告されている。しかし AUC0-4 を算出するには複数の採血が必要であるため、1 ポイントでの代用を目指し各採血ポイントでの相関を検討した結果、内服 2 時間後の血中濃度である C2 値がトラフ値や C3 値とくらべて AUC0-4 との相関が高く、C2 値が AUC0-4 の代用ポイント

として注目されたり。

Mahalati らの新規腎移植患者を対象とした prospective study では、移植後 3 日から 5 日以内に AUC₀₋₄ が 4,400 ng・hr/ml 以上で管理された症例は、そうでない未達症例に比して急性拒絶反応が有意に少なかったと報告され、腎移植における AUC₀₋₄ モニタリングの重要性が示された^{2,3)}。その後、カナダの研究グループによる C2 モニタリングを用いた臨床試験が実施され、移植後 7 日以内に目標の C2 レベル(1,500 ng/ml)で維持された症例では急性拒絶反応の発現率が低いことが示された⁴⁾。さらに 10 カ国 30 施設が参加した大規模臨床試験も展開され、C2 目標値を 1,600-2,000 ng/ml に設定し、ネオオーラル®、ステロイド、MMF あるいはアザチオプリン の 3 剤併用免疫抑制療法が用いられた。その結果、移植後 5 日までに C2 目標値に到達した症例では、急性拒絶反応の頻度が低く有用であったと報告された⁵⁾。また、肝移植でも腎移植同様 C2 モニタリングの有用性が示されている⁶⁾。

これらの報告は腎移植及び肝移植におけるネオオーラル®C2 モニタリングの有用性を示すものであるが、ネフローゼ症候群におけるネオオーラル®C2 モニタリングの有用性に関する報告はない。したがって、ネオオーラル®を用いた小児頻回再発型ネフローゼ症候群の治療でも、トラフ値により投与量を決める場合と C2 値により投与量を決める場合での有効性および安全性を比較検討する必要がある。

本研究では、小児におけるネオオーラル®の血中薬物動態も解析した。その結果、成人の報告では、シクロスポリン血中濃度のピークは大半が内服後 1 時間あるいは 2 時間にあるのに対して、小児では 30-40% で 3 時間以降にピークがあるだけでなく、複数回測定してみると同一個体でもピーク時間は極めて不安定であり、従来報告されているよりもシクロスポリン薬物血中動態は不安定であることが明らかとなった。このことは C2 モニタリングを行う上で極めて不利な点であり、その原因を究明し、ピークが 1-2

時間で安定するように投与方法を工夫する必要がある。

最近、草場らは、成人のネフローゼ症候群患者でネオオーラル®を食後投与した時にピークが遅延していた 6 症例に対して、食前投与に変更したところ 5 例でピークが投与後 1-2 時間に移行したと報告した⁷⁾。すなわち、ネオオーラル®の吸収は、従来報告されているよりも食事の影響を受けやすいことが明らかとなった。実際、今回の我々の研究でもネオオーラル®は食後投与されており、小児でも食前投与に変更することで、ピークが内服後 1-2 時間に見られる通常成人のパターンに修正できる可能性が考えられる。最近、北海道大学病院及びその関連病院で小児ネフローゼ症候群患者 14 名を対象にネオオーラル®の食前投与におけるシクロスポリン薬物血中動態が検討された。この 14 例は、トラフ値測定用の採血をした直後にネオオーラル®を内服し、内服後 15 分から 60 分までの時間に食事を摂取したが、14 例 18 回の測定のうち 17 回で内服後 1 時間にピークを認め、1 例で内服後 2 時間にピークが認められた(佐々木ら私信)。すなわち、食事の 15-60 分前にネオオーラル®を投与すると、小児でも大半の症例で投与後 1-2 時間に血中濃度のピークが得られるため、この投与方法を用いた場合には C2 モニタリングを行うことも可能と考えられる。なお、Novartis 社が最近行ったアンケート調査によれば、わが国では“食前投与”は食前 30 分前としている施設が多いとのことであった。

ネオオーラル®の場合、空腹時投与と食後投与でのトラフ(内服後 12 時間)値には大きな差はないと報告されている⁸⁾。したがって、ネオオーラル®を食前投与としてトラフ値でモニタリングする場合も、現在、小児難治性腎疾患治療研究会が行っているパイロット研究と同じ投与方法(投与後 6 ヶ月間はトラフ値 80-100 ng/ml とし、7 ヶ月目からはトラフ値 60-80 ng/ml で 18 ヶ月間(計 24 ヶ月間)治療)でよいと思われる。

2002年2月で開催されたネオーラル®のC2モニタリングに関する国際的なコンセンサスミーティング(The Consensus on Neoral C2: Expert Review in Transplantation)で提唱された成人腎移植でのC2目標値は、移植後12ヶ月以降の維持期では800 ng/mlとされている⁹⁾。これまでの小児期頻回再発型ネフローゼ症候群のシクロスポリン治療のプロトコールでは、投与後6ヶ月間は腎移植の維持期とほぼ同じトラフ値(80-100 ng/ml)を目標とし、その後はそれよりもやや低いトラフ値(60-80 ng/ml)を目標としてきたことから勘案すると、ネオーラル®を食前投与とし、C2値でモニタリングする場合は、投与後6ヶ月はC2目標値を600-800 ng/mlとし、7ヶ月目からはC2目標値を400-600 ng/mlとする投与方法が妥当と思われる。このC2値は現在進行中の小児難治性腎疾患治療研究会が行っているパイロット研究ともほぼ一致する値であることから安全性の面でも問題ないものと思われる(池田ら私信)。また、ネオーラル®のC2モニタリングの採血は、原則として服薬2時間後に正確に行うべきであるが、採血時間が2時間±15分以内であればおおむね10%程度の誤差の範囲で測定できると報告されている。

E. 結論

有効で安全性に優れたネオーラル®の投与方法を開発するための多施設によるランダム化対照試験として、ネオーラル®を食前投与とし、A群(トラフ値でモニタリング):投与後6ヶ月間はトラフ値80-100 ng/mlとし、7ヶ月目からはトラフ値60-80 ng/mlで18ヶ月間(計24ヶ月間)治療、B群(C2でモニタリング):投与後6ヶ月はC2目標値を600-800 ng/mlとし、7ヶ月目からはC2目標値を400-600 ng/mlで18ヶ月間(計24ヶ月間)治療の2群比較を行うプロトコールを作成した。

参考文献

1. Johnston A, David OJ, Ciiney GF. Pharmacokinetic validation of neoral absorption profiling. *Transplant Proc* 32(3A Suppl): 53S-56S, 2000

2. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 68: 55-62, 1999
3. Mahalati K, Belitsky P, West K, Kiberd B, Fraser A, Sketris I, Macdonald AS, McAlister V, Lawen J. Approaching the therapeutic window for cyclosporine in kidney transplantation: a prospective study. *J Am Soc Nephrol*. 12: 828-833, 2001
4. Canadian Neoral Renal Transplantation Study Group. Absorption profiling of cyclosporine microemulsion (neoral) during the first 2 weeks after renal transplantation. *Transplantation*. 72: 1024-1032, 2001
5. Preffer et al. (for the MO2ART Study Group). Monitoring of 2-hour Neoral absorption in renal transplantation shows low incidence of acute rejection in the early post-graft period: Interim results of the MO2ART Study (Abstract 1037). *American Society of Transplantation Congress*. Washington, DC, 2002
6. Levy G, Burra P, Cavallari A, Duvoux C, Lake J, Mayer AD, Mies S, Pollard SG, Varo E, Villamil F, Johnston A. Improved clinical outcomes for liver transplant recipients using cyclosporine monitoring based on 2-hr post-dose levels (C2). *Transplantation*. 73: 953-9, 2002
7. 草場哲郎ほか. ネオーラル(Cyclosporin: CyA)の投与時間における血中濃度の変化の検討. 第4回東京腎炎・ネフローゼ研究会抄録集 p12, 2003
8. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree JB, Grevel J, Lucker PW, Kutz K. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res*. 11: 151-155, 1994
9. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K; Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation

(CONCERT) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. *Transplantation*. 73(9 Suppl): S12-S18, 2002 .

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Masuda, M., Nakanishi, K., Yoshizawa, N., Iijima, K. and Yoshikawa, N.: Group A β -haemolytic streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlien nephritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 41: 366-370, 2003.
 2. Maruyama, K., Iijima, K., Ikeda, M., Kitamura, A., Tsukaguchi, H., Yoshiya, K., Hoshii, S., Wada, N., Uemura, O., Satomura, K., Honda, M. and Yoshikawa, N.: NPHS2 mutations in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome in Japanese children. *Pediatr. Nephrol.*, 18: 412-416, 2003.
 3. Zhou, A., Ueno, H., Shimomura, M., Tanaka, R., Shirakawa, T., Nakamura, H., Matsuo, M. and Iijima, K.: Blockade of TGF- β action ameliorates renal dysfunction and histological peogresssion in anti-GBM nephritis. *Kidney Int.*, 64: 92-101, 2003.
 4. Nakanishi, K., Sako, M., Yata, N., Aoyagi, N., Nozu, K., Tanaka, R., Iijima, K. and Yoshikawa, N.: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr. Nephrol.* 19: 144-147, 2004.
 5. 野津寛大, 田中亮二郎, 中村 肇, 吉矢邦彦, 飯島一誠: 腎移植後リンパ球増殖性疾患 (PTLD) の再発時に rituximab を投与し著効した一例. *日本小児腎不全学会雑誌*, 23:200-203, 2003.
 6. 飯島一誠: 溶血性尿毒症症候群. “今日の小児治療指針” 第 13 版 (大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎編), 16. 腎・泌尿器疾患, 医学書院, 東京, 2003, p 418.
 7. 飯島一誠: 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群(HUS)の診断・治療ガイドライン(改訂版). 【EBM 診療ガイドライン解説集】(福井次夫編), 小児科疾患, からだの科学増刊 EBM 診療ガイドライン解説集, 日本評論社, 東京, p 322-326, 2003.
 8. 飯島一誠: 学校における腎疾患学童生徒の管理. “今日の治療指針” 2004 年版 (Volume 46) (山口徹, 北原光夫編), 23. 小児科疾患, 医学書院, 東京, 2004, p 953-956.
 9. 飯島一誠: 小児腎疾患 - EBM に基づく診療のために -ステロイド反応性ネフローゼ症候群. *小児科診療*, 66: 599-604, 2003.
 10. 飯島一誠: 腸管出血性大腸菌感染症による腎障害. *小児感染免疫*, 15:31-34, 2003.
 11. 飯島一誠: 【腎尿路の発生異常】腎尿路異常を呈する先天奇形症候群. *腎と透析*, 54:431-435, 2003.
 12. 飯島一誠: 【血尿・蛋白尿】血尿・蛋白尿陽性群. *小児内科*, 35:863-865, 2003.
 13. 飯島一誠: 腸管出血性大腸菌による腎障害の機序. *小児科*, 44:1239-1244, 2003.
 14. 関常司, 飯島一誠, 関根孝司, 土谷健: 腎疾患と遺伝子—最近の進歩と今後の展望 (座談会). *内科*, 92:131-142, 2003.
 15. 飯島一誠: 【フローチャート小児救急初期対応】溶血性尿毒症症候群. 救急・集中治療, 15:1234-1235, 2003.
 16. 飯島一誠: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるポドシン異常の関与. *腎と透析*, 55:777-780, 2003.
 17. 飯島一誠: 小児におけるネオーラルの血中濃度動態—Tmax 遅延のリスクファクターの解明と新たな TDM 法の開発をめざして. *今日の移植*, 16:621-624, 2003.
 18. 稲富淳, 飯島一誠: 【腎疾患の治療法をめぐる最近の進歩】慢性腎不全による低身長に対する成長ホルモン療法. *小児科*, 44: 2048-2052, 2003.
 19. 飯島一誠: 【全身性疾患と腎】リポジストロフィー症. *腎と透析 (増刊号)*, 55:270-272, 2003.
- ### 2. 学会発表
1. Kitamura, A., Tsukaguchi, H., Kagami, S., Hattori, M., Ikeda, M., Honda, M., Nozu, K., Yoshikawa, N., Kuroda, Y., Doi, T. and Iijima, K.: Genetic linkage analysis of candidate loci in Japanese families with steroid resistant nephritic syndrome. *American Society of Nephrology 2003 Annual Meeting*, 2003, San Diego, USA.
 2. Iijima, K., Fujimaru, R., Inatomi, J., Suzuki, T., Matsuoka, K., Miyauchi, J., Tanaka, K. and Sasaki, S.: Focal Segmental Glomerulosclerosis in Patients

- with complete deletion of one WT1 gene allele (WAGR Syndrome). American Society of Nephrology 2003 Annual Meeting, 2003, San Diego, USA.
3. Iijima, K., Inatomi, J., Fujimaru, R., Suzuki, T., Dodo, H., Matsuoka, K. and Miyauchi, J.: Cyanotic nephropathy was not improved histologically after the fenestrated Fontan operation. 70th Seminars in Pediatric Nephrology, 2003, Tokyo, Japan. (70th Seminars in Pediatric Nephrology Abstracts, p8, 2003.)
 4. 飯島一誠: ワークショップ「先天性腎疾患の遺伝子異常と臨床」—臨床症状からどのような遺伝子異常を考えるか—(司会も含む): 蛋白尿(先天性ネフローゼ; ネフリン, ポドシン, WT1, etc., Dent 病等). 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2003, 東京.
 5. 飯島一誠: 特別講演; ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と遺伝子異常. 第 27 回近畿小児腎臓病研究会, 2003, 大阪. 野津寛大, 神岡一郎, 田中亮二郎, 中村肇, 松尾雅文, 本田雅敬, 池田昌弘, 飯島一誠: 小児におけるネオーラル薬物動態に関する研究. 第 106 回日本小児科学会学術集会, 2003, 福岡.
 6. 北野尚美, 佐古まゆみ, 矢田菜穂子, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠, 田中亮二郎: 小児 IgA 腎症における h OGG1 C1245G(Ser326Cys)遺伝子多型の関与. 第 46 回日本腎臓学会学術総会, 2003, 東京.
 7. 野津寛大, 神岡一郎, 柴田敏之, 喜多知子, 和田敦, 奥村勝彦, 田中亮二郎, 中村肇, 松尾雅文, 本田雅敬, 池田昌弘, 飯島一誠: 小児におけるネオーラル薬物動態に関する研究. 第 46 回日本腎臓学会学術総会, 2003, 東京.
 8. 稲富淳, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠, 富永健太, 石川愉子, 大橋正和, 上岡克彦, 黒田達夫, 松岡健太郎: リンパ球クロスマッチ陽性の父親をドナーとして生体腎移植を行った腎不全の一例. 第 69 回関東小児腎臓研究会, 2003, 東京.
 9. 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 中村肇, 松尾雅文, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂: 非典型的な経過をとり腎生検を施行した溶血性尿毒症症候群についての検討. 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2003, 東京.
 10. 矢田菜穂子, 中西浩一, 佐古まゆみ, 田中亮二郎, 野津寛大, 飯島一誠, 吉川徳茂: 急性腎不全を合併した小児ネフローゼ症候群 12 例の臨床病理学的検討. 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2003, 東京.
 11. 田中亮二郎, 神岡一郎, 野津寛大, 中村肇, 松尾雅文, 飯島一誠, 吉川徳茂: 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は微小変化に改善しうる. 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2003, 東京.
 12. 野津寛大, 神岡一郎, 田中亮二郎, 松尾雅文, 和田敦, 喜多知子, 柴田敏之, 奥村勝彦, 本田雅敬, 池田昌弘, 飯島一誠: 小児におけるネオーラル薬物動態に関する研究. 第 38 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2003, 東京.
 13. 飯島一誠: 小児におけるネオーラルの血中薬物動態に関する研究. Ciclosporin Pharmacological Forum 2003; 名古屋
 14. 稲富淳, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠, 宮寄治: VATER 連合に合併した腎血管性高血圧の 1 例. 第 10 回小児高血圧研究会, 2003, 東京.
 15. 神岡一郎, 野津寛大, 松尾雅文, 石田敏郎, 竹田雅, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂: キャンピロバクター腸炎後に溶血性尿毒症症候群を発症し末期腎不全となった 7 歳女児例. 第 25 回日本小児腎不全学会, 2003, 伊香保温泉.
 16. 小林明雪子, 笠原麻里, 高橋礼花, 奥山真紀子, 飯島一誠, 稲富淳, 黒田達夫, 大橋正和, 佐々木祥子: 腎移植中止を決断したドナーの一例. 第 25 回日本小児腎不全学会, 2003, 伊香保温泉.
 17. 飯島一誠, 藤丸季可, 稲富淳, 鈴木輝明, 松岡健太郎, 宮内潤, 田中潔, 本名敏郎, 佐々木聡: 一側 WT1 allele 完全欠損(WAGR 症候群)は巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の原因となる. 第 12 回発達腎研究会, 2003, 東京.