

表2 比例ハザードモデル：初回腹膜炎の影響

	リスク比	信頼区間	p 値
カテーテル			
ダブルスワン	1		
シングルストレート	1.619	1.02 ~ 2.58	0.043
ダブルストレート	1.350	0.99 ~ 1.85	0.061
ダブルカール	1.567	1.10 ~ 2.23	0.012
年代別			
1991 ~ 1996	1		
1996 ~ 2001	0.817	0.62 ~ 1.06	0.120
年齢 (歳)			
11 ~ 15	1		
0 ~ 1	1.379	0.97 ~ 1.96	0.074
2 ~ 5	0.942	0.63 ~ 1.39	0.766
6 ~ 10	0.873	0.62 ~ 1.23	0.437

避ける目的で中止されていると考えられ、腹膜炎の障害が最大の問題になっている\*2。

### 3) Automated Peritoneal Dialysis (APD) とその方法

自動腹膜炎装置を利用した APD は 1992 年保険適応を受けて以来年々増加し、95 年には 203 例 (65%) が APD で管理され、97 年には全 PD 患者の 75% が APD で管理され、その後 75~80% の間で変化がない。このデータは北米の報告と同様であり<sup>10)</sup>、小児では諸外国でも積極的に APD が選択されている。APD の選択理由は患者及び両親の希望が 77% と最も多く、医学的適応に比べ QOL の点から小児では積極的に導入されている。APD は朝、夜 1 回ずつしか交換しなくてすむため、小児においては学校での交換や早く帰る必要のない利点があり、母親が交換する場合は他の兄弟にかかる手間や家事のために取られる時間の余裕ができる利点がある。APD のタイプでは昼間に液を貯留する CCPD が 33%、夜間にのみ交換し昼間に液を貯留しない NPD が 39%、CAPD と APD の併用が 21% であった。97 年のデータ<sup>10)</sup>と比較し CCPD が 40% から減少し、CAPD との併用療法が 17% から増加していた。この CAPD との併用の増加は QOL の点からは問題となるが、APD のみではナトリウム排泄の低下、効率の低下があるため無尿児では使用せざるを得なくなってきた。

APD の方法については至適透析の指標が必要であるが、現時点では明確な基準はない。DOQI のガイドライン<sup>11)</sup>では成人では CAPD で KT/Vurea/週 : 2.0、CCr/週 : 60L/1.73m<sup>2</sup> とされている。体重当たりの蛋白摂取量が成人に比べて多いこと、乳幼児では体重と体表面積が解離すること、CCr は残腎機能が無いと到達が難しいことより、一定の基準は難しい。一般的には

十分な栄養を摂取して BUN を 70mg/dl 以下にする事で行われている。小児 PD 研究会では KT/Vurea で 2.5 (乳幼児で 3.0) を推奨している\*2。この指標は残腎機能と腹膜炎の両者の影響を受けるため残腎機能がない場合が特に問題になる。無尿では CCPD では到達困難で 1 回の CAPD の追加は必須になる事が多い。残腎機能がなく腹膜炎平衡試験で腹膜炎機能が Law の場合\*2は到達が困難で蛋白制限下で十分熱量を摂取する様に配慮して行うしかない。さらに体重維持のための除水を行うための透析方法を配慮する事が大切になる。この場合は腹膜炎平衡試験で High の方が不利になる。近年長時間貯留でも除水可能なアイコデキストリン添加透析液も開発されている。

### 4) 腹膜炎と腹膜炎カテーテル

全国の登録データにおける腹膜炎の頻度は 0.31 回/年 (1 回/40 患者・月) であった。このデータは欧米に比し少なく<sup>10)12)13)</sup>欧米から注目されている。0~5 歳、0.38 回/年、6~15 歳 0.29 回/年で、低年齢になるほど腹膜炎の頻度は高いが\*2、以前のデータ (6 歳未満は 0.60 回/年、6 歳以上は 0.39 回) と比べると特に 6 歳未満の乳幼児において腹膜炎の頻度は改善していた<sup>10)</sup>。原因としては交換の手技による腹膜炎は減少し、トンネル感染による腹膜炎は 21% から 34% に増加していた。トンネル感染は尚問題である。特に 6 歳未満は 52% と 6 歳以上の 25% に比し明らかに多い。初回腹膜炎の危険率を比例ハザードモデルで検討するとダブルカフスワンネックカテーテルに比し、シングルカフカテーテルの使用が 1.62 倍と最も高く、ダブルカフカールやストレートカテーテルも悪かった (表 2)。年齢や時代の変化に比べてカテーテルのみが唯一統計的に危険率が高かった\*2。北米のデータでも同様にシングルカフカテーテルは有意に腹膜炎が多いと報告している<sup>14)</sup>。清

瀬小児病院では腹膜炎の原因はトンネル感染が全体の61%を占め、90年以降低年齢でもすべてダブルカフを使用してから、全体で0.44回/年から0.22回へ0~1歳で0.74回から0.42回、2~5歳で0.57回から0.17回、6歳以上で0.26回から0.19回へと減少した<sup>21)</sup>。2歳以上では成人のデータより少なく、小児では腹膜炎が多いとは言えなくなった<sup>22)</sup>。この腹膜炎の減少が前述したPD継続率、生存率の改善に最も影響を与えている。

以上からダブルカフスワンネックカテーテルの使用は有意に増加し、乳幼児でも積極的に使用されてきた。全体で54%と90年以前の18%から増加し、6歳未満でも10%から38%と最も多く使用されている。しかし、カテーテルの開存率をみるとダブルカフスワンネックカテーテルは良いわけではなく、年齢で見ると0~1歳は明らかに開存率が悪かった。抜去理由は難治性腹膜炎による抜去が減少し、トンネル感染によるカテーテル抜去が増加し、6歳未満の57%、6歳以上の36%と6歳未満では半数を超えていた。これはダブルカフスワンネックでは腹膜炎は防いでもトンネル感染は防ぐ事は難しく、トンネル感染によるカテーテル交換の頻度は減少していない<sup>23)</sup>。この事からもより良いカテーテルの開発が望まれる。

#### 5) 被嚢性腹膜硬化症 (EPS)

長期PD患者の増加と共に被嚢性腹膜硬化症 (EPS) が問題となってきた。EPSは腹膜の劣化のため、腹膜肥厚、中皮細胞脱落、イレウス、腸管癒着を引き起こす症候群である。死亡率が高く、経口摂取ができず、長期に経静脈栄養で管理しなければならない重篤な合併症である。そこで発症前にPDを中止する事が重要になってくる。

EPSの定義は厚生省の班会議でまとめられている<sup>24)</sup>。全国調査では<sup>25)</sup>、2.0% (17例)に見られ、全例5年以上のPD期間で発症し平均10.3年であった。長期患者の増加と共に95年以降急激に増加し、5年以上の長期患者では6.6%、10年以上では22%と増加していた。中止基準は厚生省の班会議で作成され、除水不全を伴って8年以上のPD継続例や腹膜の石灰化、腹膜平衡試験でHigh、血性排液、CRPの持続陽性例は注意する様に勧告された<sup>26)</sup>。小児の成績では腹膜炎の頻度は決して高くなかったが、9例53%は発症直前に感染性腹膜炎に罹患しており、長期例での腹膜炎は要注意である。またPD中止後に5例29%が発症し、中止しても安全とは言えない。

清瀬小児病院では2例にEPSを経験した後97年から5年以上の14例に全例腹膜生検を行い、腹膜硬化症の組織を呈していた8例はすべて中止した<sup>27)</sup>。その結果1例もEPSの発症を経験していない。腹膜硬化症を認めた例の平均PD期間は8.6年で全例CT上腹膜の

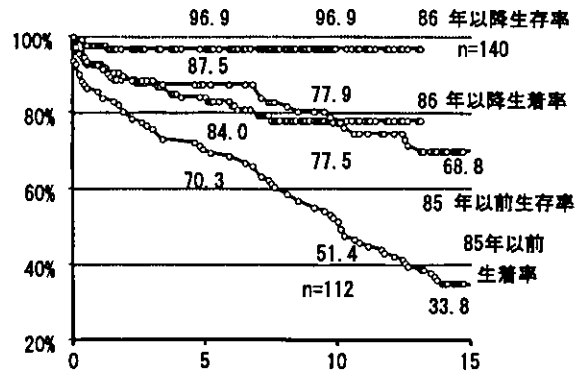


図5 腎移植後生存率、生着率

石灰化がみられ、5年以上で腹膜石灰化、除水不良を有する例はPDを早期に中止すべきである。中止後の発症を防ぐ事も重要である。清瀬小児病院では中止後半年間は癒着防止目的でステロイドの投与と腹腔洗浄を6カ月間行っており、1例も発症していない。

以上の事から現時点ではPDは5~10年しか治療を行えない方法で、小児ではHDが困難な事からも乳幼児では特に早期移植が望まれる。

#### 小児腎移植療法の現状

腎移植生着率はシクロスポリンの導入以来改善が著しい。NAPRTCSの5年生着率は生体腎で76%、献腎で59%であるが<sup>28)</sup>2歳未満の献腎は2倍のリスク比がある。EDTAの3年生着率は献腎で80%前後<sup>29)</sup>、米国の献腎は3年で70%前後、生体腎80%前後である<sup>30)</sup>。2歳未満の献腎移植の成績が悪い原因は早期腎機能が発現しない時の死亡による。そのため2歳未満の移植は生体腎が勧められている。清瀬小児病院の253例の生体腎移植の生着率をみると1986年以降では5年で84%、10年78%で1985年以前の5年で72%、10年55%に比し、長期成績が著しく改善してきた(図5)。移植後生存率は86年以降では5年で97%、10年で97%に比し、86年以前は5年で87%、10年で77%と移植後の死亡がかなり生着率を低下させていたが、最近ではステロイド量の減量と共に死亡例が減少して来ており、積極的に移植する事が進められる。また1~5歳の清瀬小児病院の移植は10年で82%と年長児と差がなく、生存率は91%と年長児に比し低い。透析と変わりなく低年齢でも積極的に移植すべきである<sup>31)</sup>。献腎移植に関しては現在でも増加が見られず、10%未満であり、現時点では可能なら早期の生体腎移植が勧められる。

しかしシクロスポリンには腎障害や多毛、歯肉腫脹などの副作用があり、最近導入されたタクロリムスに

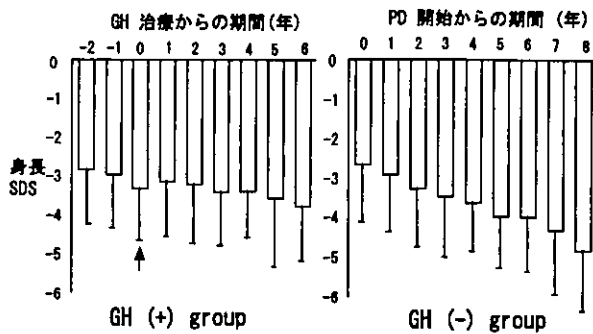


図6 PD患者の成長の変化GH (+) vs GH (-)

も腎障害、糖尿病や post-transplant lymph proliferative disease の増加の問題があるため副作用の少ない薬剤の開発は必須であろう。また non-compliance が小児ではかなり長期成績に影響し、なおかつその頻度は高く、そのケアは必須である<sup>7)</sup>。

#### 成長と発達

身長も以前は移植したとしても低身長が普通であったが、移植後のステロイドの減量や透析中の成長ホルモンの使用、栄養管理で改善しつつある。

腎移植のデータでは最近の NAPRTCS のデータ<sup>6)</sup>で腎移植時 $-2.2SD$ の身長が移植後5年で2歳未満では $1.0SD$ 改善し、2~5歳でも $0.7SD$ の改善がみられるが、6歳以上の移植では悪化も改善もしていない。当院の移植例で見ても(図6)導入時各年齢群で $-2.5SD$ であるが移植後5~10年の観察で8歳未満では改善し、平均で $-2SD$ 以上になっている<sup>29)</sup>。しかし、8歳以上では改善していない。わが国では腎移植後の成長ホルモンの使用は認められていないが、成長ホルモンの使用により、たとえ9歳以上でも改善する可能性がある。いずれにしても低年齢で移植すれば半数以上で $-2SD$ 以上の正常範囲に入る事が考えられる。

PD 期間の成長に関する成績はわが国以外では長期のものは報告されていない。Turenne ら<sup>27)</sup>は米国で761例の1年間の伸びをみた成績で透析では $-0.28SD$ 失われるが、移植では $-0.11SD$ の喪失ですむとして透析の成長は著しく悪いとしている。和田ら<sup>28)</sup>は小児PD研究会の成績から708例のデータをまとめ、5年の長期成績をみた。その結果PD中は年 $-0.26SD$ の喪失があり、透析だけで最終身長に達した男子は $-2.3SD$ 、女子は $-2.6SD$ であった(図6)。清瀬小児病院で70例で見ると最初の1年は $-0.58SD$ の喪失であったが、その後は $-0.12SD$ の喪失であった。これは生後6カ月未満導入例が最初に著しく低下するため、生後6カ月未満を除くと $-0.13SD$ と米国の腎移植と大きな差はな

かった<sup>28)</sup>。これらのデータからはPD中の成長に関しても栄養やその他の全身状態、合併症の管理が重要と考えられる。

PD中の成長ホルモンの使用は78例の成績で投与開始時 $-3.28SD$ が、投与1年後は $-3.09$ と改善がみられた。しかし、2年後には $-3.17$ と低下し、その後6年後までのフォローでは、徐々に低下傾向が認められた。0.17mg/kg/weekを投与した44名に比し、0.35mg/kg/weekを使用した30名では、身長 $\Delta SDS$ が2年目、3年目とも各々0.23, 0.24とプラスと有意に改善したことより、0.35mg/kg投与が、腹膜透析患者の成長障害に対し、効果が期待できる可能性が考えられた。以上より、PD患児への成長ホルモンの効果は、開始後1年はcatch up-growthが得られ、その後のcatch upは得られなかったが、使用しない症例と比較し成長障害を抑えており(図6)、長期にわたる成長ホルモンの効果が期待できた。また投与量が0.35mg/kg/weekの効果は長期に認められた<sup>28)</sup>。最終身長を成長ホルモンが改善するかは今後の検討が必要であり、成長ホルモンの問題として骨の成熟を早め、思春期の初来を早め、思春期の期間を短縮し、最終身長は改善しない事も考えられ、今後の長期成績の検討が必要である。

従来問題視されてきた乳児の知能発達では清瀬小児病院で経験した1歳以下の透析導入例で5歳以上に達した19例中13例は正常なIQ(84以上)、3例で軽度低下、3例でIQ67以下の中等度の低下が見られたが<sup>30)</sup>、うち2例は先天性ネフローゼ症候群に見られた脳血栓によるものであった。以上から考えるとほとんどが正常な知能発達が得られ、また一部の症例を除いて普通学級に通っている。ただし2歳時の身長が低い症例ではIQ低下例が見られ、成長と栄養に密接な関係がある事から、2歳までの十分な栄養管理が大切である。

以上の事から乳児腎不全といえども初期の栄養管理さえ適切に行えば透析導入も問題ない時代になってきている。

#### 患児の社会心理発達と母親のケア

前述してきた様に末期腎不全の生存率、腎移植の生存率共に改善し、乳幼児といえども長期生存及び普通に近い生活が可能となってきた。

小児は知能や身体が正常な発達をとげても将来普通の成人になれるとは限らない。腎移植後の小児へのアンケート調査を行い、将来普通の人と同様に働けないと答えたのは両親、本人ともに約半数にみられた<sup>31)</sup>。そこで学校生活が健全な小児と同様に営まれているかを検討した。しかし、腎移植後も体育に参加していなかったり、母親が学校に自転車などで送り迎えしてい

たり、運動会や行事に参加していなかったりなど学校不適応例が約10%にみられた<sup>20)</sup>。

これらの不適応の成因は、乳幼児期発症で、透析導入前にネフローゼ症候群や泌尿器科的手術を繰り返し、長期あるいは頻回に入院している患者が多い、学校の勉強は遅れ、体育は参加せず、一方母親は生きていければ良いと考え、また過保護な態度を取り、患者本人は親や社会への甘えが強く、常に消極的な態度を取り、無理をせず楽をしたがり、友人との付き合い方も知らない、この様な形で正常な学校生活を送る事は困難で腎移植をしても、一度社会性の発達が遅れると取り返す事は困難になる。初期に両親に将来腎不全になったとしても普通に近い生活は可能で、過保護な態度や不要な制限はその妨げになると言う事を理解させる必要がある。また透析中も行事や体育に積極的に参加させ、学校も休ませず勉強も遅れない努力が必要である。

母親の心理調査でもPDの母親に比べ、腎移植後の改善はみられていない。特に子供の現在あるいは将来の不安と母親の心理状況は密接な関係があり、これらと学校不適応も密接な関係がみられた。また父親の協力が大切であり学校適応が悪いほど、母親の心理状況が悪いほど父親の協力を求めている<sup>21)</sup>。

以上の事からも特に乳幼児期の腎不全の透析導入前やあるいは導入後に特別な過保護な育て方をせず、勉強や運動も普通の子と同様にさせる、母親の負担が大きいので積極的に父親に参加させ、家族ぐるみで管理に参加させるなどの努力が必要である。

#### おわりに

小児PD療法は生存率、継続率、腹膜炎、などすべてで改善してきたが、新たにEPSの問題が見られ現時点では平均8年程度の使用期間と考えられる。一方、腎移植への移行がわが国では遅く今後腎移植も含めた末期腎不全全体の管理が重要である。PDの施設を見ると70%の症例は20施設で管理されており、保存期、透析期、移植期を含めてこれらのセンターと相談して治療して行く事が重要である。いずれにしてもPD療法も含め、小児腎不全の管理はいかに合併症を減少させ、いかに正常に近い成人となりうるかが重要であり、今後PDの管理だけでなく、成長発達の問題、骨合併症、心血管系の合併症を抑え、QOLを良くするためにはどうするかを考える時代に入っている。小児末期腎不全は年60例の発症に過ぎず、長期的視野の管理は小児の合併症、発育、発達、心理状況、両親の指導ができる施設での管理が重要である。

尚具体的な透析法などは紙面の性質上省略したが、

別著を参考にさせていただきたい<sup>11)12)31)</sup>。また小児PD研究会では現在PD治療マニュアルを作成中で2004年にはホームページに掲載予定である<sup>32)</sup>。

#### 文 献

- 1) Honda M, Shishido S. Recent Developments in the Management of Infants with End-Stage Renal Disease. Clin Exp Nephrol 1998; 2: 1-11.
- 2) 服部新三郎, 吉岡加寿夫, 本田雅敬, 伊藤 拓. 日本における小児末期腎不全の現況. 小児科 2002; 43: 57-64.
- 3) Mehls O, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994. The child-adult interface. Nephrol Dial. Transplant 1996; 11 (suppl 1): 22-36.
- 4) 大和田葉子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 他. 小児慢性腎不全の長期予後都立清瀬小児病院 29年間のまとめ. 小児腎不全学会誌 2000; 20: 239-241.
- 5) 本田雅敬. 乳幼児の透析. 小児科 1995; 36: 1019-1028.
- 6) Warady BA, Hebert D, Sullivan EK, et al. Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1996 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Nephrol 1997; 11: 49-64.
- 7) 本田雅敬. 腎移植. 小児内科 2002; 34: 45-49.
- 8) 日本透析医学会. 我が国の慢性透析の現況 2001年12月31日現在 日本透析医学会誌別冊 2002
- 9) 伊藤克己. 本邦における透析患児の現況. 小児腎不全学会誌 1988; 8: 253-257.
- 10) Honda M, Iitaka K, Kawaguchi H, et al. The Japanese data on CAPD patients: a ten year experience. A report of the Study Group of the Pediatric PD Conference. Perit Dial Int 1996; 16: 269-275.
- 11) 本田雅敬. 小児透析患者の特徴と管理「透析療法実践マニュアル」. 多川 斉, 杉本徳一郎編. 東京: 文光堂, 1999: 254-266.
- 12) 池田昌弘, 本田雅敬. 急性腎不全「小児急性血液浄化療法マニュアル」伊藤克己編. 東京: 医学図書出版株式会社, 2002: 153-158.
- 13) 亀井宏一, 若木 均, 中島泰志, 他. 透析患児における心機能の評価. 小児腎不全学会誌 2003; 23: 142-143.
- 14) Warady BA, Sullivan EK, Alexander SR. Lessons from the peritoneal dialysis database; a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Kidney Int 1996; 49 (Suppl): S68-S71.
- 15) Honda M. The 1997 report of the Japanese national registry data on pediatric peritoneal dialysis patients. Peri Dial Int 1999; 19 (suppl. 2): S473-S478.
- 16) National Kidney Foundation NKF-DOQI clinical practice guideline for peritoneal dialysis adequacy. Am J Kidney Dis 1997; 30: S67-S136.
- 17) Tranaeus A. Peritonitis in continuous peritoneal dialysis. In: "CAPD/CCPD in Children Second

- Edition” Eds by Fine RN, Alexander SR, Warady BA. Kluwar Academic Science. Boston, 1999 : 301—348.
- 18) Alexander SR, Donaldson MS, Sullivan EK. CAPD/CCPD for children in North America. In : “CAPD/CCPD in Children Second Edition” Eds by Fine RN, Alexander SR, Warady BA, Kluwar Academic Science. Boston, 1999 : 1—16.
- 19) Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, et al. Current practice of peritoneal dialysis in children : result of a longitudinal survey. Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *Peri Dial Int* 1999 ; 19 (suppl. 2) : S445—449.
- 20) Verrina E, Perfumo F, Calevo MG, et al. The Italian pediatric chronic peritoneal dialysis registry. *Peri. Dial. Int.* 1999 ; 19 (suppl. 2) : S479—483.
- 21) 土田聡子, 喜瀬智郎, 濱崎祐子, 他. 清瀬小児病院における腹膜炎の現状. 腹膜透析研究会 腎と透析別冊 2000 ; 49 : 287—289.
- 22) 今田聡雄. 腹膜炎. 中本雅彦, 佐中 孜, 秋澤忠男編. 透析療法事典. 東京 : 医学書院, 1999 : 440—441.
- 23) 野本保夫, 他. 硬化性膜性腹膜炎診断・治療指針案—1997年における改訂. 透析会誌 1998 ; 31 : 303—311.
- 24) Hoshii S, et al. High incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in pediatric patients on PD longer than 10 years. *Peri Dial Int* 2002 ; 22 : 730—731.
- 25) Araki Y, Hataya H, Tanaka Y, et al. Long-term peritoneal dialysis is a risk factor of sclerosing encapsulating peritonitis for children. *Perit Dial Int* 2000 ; 20 : 445—451.
- 26) 幡谷浩史, 本田雅敬. 成長障害治療の実際 腎不全, ネフローゼ症候群「成長障害のマネジメント」藤枝憲二編. 東京, 2002 : 42—46.
- 27) Turenne M, Port F, Strawgermen RL, et al. Growth rates in pediatric dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 30 : 193—203.
- 28) 和田尚弘 : 小児 PD 患者の成長発育. 小児 PD 会誌 2001 ; 14 : 50—53.
- 29) 幡谷浩史, 本田雅敬. 長期透析合併症とその治療 : 成長障害. 小児内科 2002 ; 34 : 167—170.
- 30) 土田聡子, 喜瀬智郎, 濱崎祐子, 他. 2歳未満で導入した CAPD 患者の知的レベルの評価. 小児腎不全学会誌 2000 ; 20 : 99—101.
- 31) 本田雅敬, 横山京子, 星長清隆. 小児末期腎不全患者の心理的諸問題. 臨床透析 1989 ; 5 : 1619—1626.
- 32) 本田雅敬. 小児保健的見地からみた慢性腎不全日常生活の援助について—年少児の場合. 日本腎不全学会雑誌 1998 ; 18 : 21—23.
- 33) 本田雅敬. 小児における CAPD. 富野康日己編. よくわかる CAPD 療法. 東京 : 医薬ジャーナル社, 1996 : 117—139.
- 34) 血液浄化療法ハンドブック. 協同医書出版社, 東京 : 2003
- \*1 2001. annual data report/reference table <http://www.usrds.org/>
- \*2 小児 PD 研究会. <http://www.linkclub.or.jp/~pedpdjpn> (現在新規データ作成中)

## 座談会

# ネフローゼ症候群の治療と問題点\*

関 常司<sup>司会</sup> 小林 豊  
内田俊也 飯島一誠<sup>発音順</sup>

関 本日はお忙しい中、お集まりいただきまして、ありがとうございます。「ネフローゼ症候群の治療と問題点」をテーマに、内科領域の専門家として小林先生、内田先生、小児科領域の専門家として飯島先生に参加していただいております。

### ネフローゼ症候群治療における腎生検の意義

関 最初に、むしろ専門家でない方に向けて、「ネフローゼ症候群の治療をどのように行ったらいいか」というような観点から話を進めさせていただきますと思います。

他施設であまり専門でない方が治療をはじめ、それからわれわれのところへ紹介されてくるネフローゼ症候群というケースが多いわけですが、しばしばステロイドが中途半端に、prednisoloneで20mg程度投与されていたりすることがあって、その場合に治療がうまくいっているかどうか、判断がむずかしくて困ってしまう。また、抗血小板薬だけ投与されていて、ネフローゼ症候群の状態がかなりわるく、早く腎生検を行いたいのに1週間ほども待たされてしまう、そういったケースもありますので、成人のネフローゼ症候群のスタンダードな治療を、腎生検を含めてどのように考え、どう行ったらいいかということについて、まず小林先生からお話してください。

\* 2004年3月18日(木)

\*\* J. Seki(講師)：東京大学腎臓内分泌内科；Y. Kobayashi(部長)：あけぼの病院腎臓内科；S. Uchida(教授)：帝京大学内科；K. Iijima(医長)：国立成育医療センター腎臓科。

小林 私どもも約30年間北里大学で腎疾患の治療を行ってきました。ネフローゼ症候群を呈して来院された方に対して、内科領域では、原発性の糸球体疾患だけではなく続発性糸球体疾患が非常に多いものですから、原則的には腎生検を行っています。疾患あるいは症例によって、治療方針が非常に違うものですから、やはり正確な組織診断のうえに立って治療を行うようにしています。

状態が非常にわるい場合のネフローゼ症候群で、高度のタンパク尿が出て、血清タンパクが低く、浮腫が全身にきて、ときには少し血圧も低いような方には、当然のことながらすぐ腎生検は行いくいものですから、やはり1週間ほどかけて浮腫の改善からまず行い、ある程度改善したところで腎生検を行います。光顕と蛍光抗体法の検査ですとだいたい3日で結果が出ますから、そのうえで治療方針を立てて治療に入ることとなります。

ネフローゼ症候群を呈するほどの疾患ですから、まず腎生検が禁忌という疾患はほとんどなく、特別血圧が高い場合でもない限りは、大きな出血傾向を呈することはあまりありません。ですからほとんど普通の条件のもとで腎生検が行われます。

関 内田先生は、どのようにお考えでしょうか。

内田 私も、基本的には成人の原発性ネフローゼ症候群は全例腎生検を行うようにしています。

二次性のネフローゼが疑われる場合はケース・バイ・ケースと思いますが、とくに糖尿病を罹患



関 常司氏

している場合の腎生検をどうするかというところが、まだコンセンサスが得られていないのではないかと思います。かつては、糖尿病があつてかつ網膜症があれば、ほとんど糖尿病性腎症だろうということで、腎生検を行わない傾向が強かったのですが、いくつかの論文では、糖尿病であっても、糖尿病性腎症ではなくて、膜性腎症を合併していたという報告も最近よくみられるようになりました。

関 確かに、糖尿病でほかの腎疾患が合併するという症例がありますね。われわれのところでも、以前、糖尿病に微小変化が合併して、ステロイドが効いたという症例が確かにあります。

ただ、糖尿病がベースにあると、どうしても糖尿病性腎症による変化があるので、解釈がむずかしい。その辺、腎生検はリスクとベネフィットを考えても、なかなか勇気が要るところだろうと思います。

成人領域では、基本的には腎生検ができる場合には腎生検を行ってから治療に踏み切るというスタンスだということですが、小児科領域では状況がまったく違うということですね。その辺りについて飯島先生からご説明いただけますか。

飯島 小児科ではほとんどが原発性ネフローゼ症候群ですし、その大半、80~90%が微小変化型

ネフローゼだということもわかっているのです。そういう方は、やはり80~90%はステロイドによく反応することもわかっていますので、おしなべていいますと、大多数の方がステロイドに反応する微小変化型ネフローゼである可能性がきわめて高いわけです。ですから、初発時の腎生検の適応としては、微小変化型ネフローゼ以外の組織型が疑われるような臨床所見をもっている方ということになってくるのです。

具体的に申しますと、明らかな血尿、高血圧、腎機能障害、それから低補体血症といった、いわゆる腎炎性の要因をもっているような方です。

あと一つは、先天性ネフローゼ症候群とも絡んできますが、発症年齢が非常に低い方、1歳未満の方は、やはり確定診断をするために腎生検をすることが多いです。しかし逆にいいますと、そういう所見がないケースは、微小変化型ネフローゼの可能性がきわめて高いと考えられますので、そのまま腎生検をせずにステロイドを投与することが多いです。

ステロイドを投与しても、残念ながらステロイドに反応しないことがわかったようなケースは、必ず腎生検を行って組織型を決定するわけですが、初発時に腎生検を行うことは比較的少ないと思います。

関 最初にステロイドが効くか効かないかということがある程度想定できると非常にいいのですが、現実的には非常にむずかしい。たとえば飯島先生は、selectivity index といったものは考えていらっしゃいますか。

飯島 最近あまり使っていないですね。というのは、selectivity index に問題があるというのは小児科領域では少ないのです。

関 成人領域では、膜性腎症で予後の判定などに使えるのではないかということで、また見直そうという話が出ているようですね。

小林先生は、どうお考えですか。

小林 豊氏



小林 かつて、全例 selectivity index を調べた時期があるのですが、最近は臨床所見あるいは検査データ、組織所見で診断をつけてしまうものですから、特別な study までする目的でない限りは、今はほとんどやっていません。

関 内田先生は、いかがですか。

内田 私たちのところは、教育的な意味合いもありまして、測定するように指導はしています。かつては0.2を閾値として選択性がよいとかわるいとかいうように評価したのですが、私は、閾値はもう少し低いところにあつて、0.1未満であれば、ステロイド反応性がよくて、微小変化型の可能性が高いのではないかと、そのような印象をもっています。

小林先生、その点はいかがですか。

小林 だいたいそうだと思います。確かに当時いわれていた0.2以下であれば、多くの場合、微小変化型といえますか、あるいは、巣状糸球体硬化症(FSGS)であっても、比較的ステロイドが効くタイプが多いのだらうと思いますけどね。

#### ステロイド抵抗性とは

関 先ほどの飯島先生のお話にもう一度戻りますが、小児科領域では、よほどのことがない限り、基本的に最初にステロイド治療をはじめます。ただ、無効だった場合には、FSGSや、その他さまざまなものの存在を念頭に入れて、どこかで腎生検に踏み切ることになる。

その場合、見極める期間、これはおそらく成人と小児科では少し違うと思うのですが、どのくらいの期間で寛解なり反応があるかどうかを判断するのでしょうか。

飯島 要は、ステロイド抵抗性の定義ということになってくると思うのですが、一般には、4週間の full dose の prednisolone に反応しないケースを抵抗性と考えています。定義では実は8週間なのですが、4週間 full dose を投与して、それから

隔日投与に変えます。

関 それは1 mg/kg ですか。

飯島 当初は2 mg/kg でいくのです。1 m<sup>2</sup>あたりでいうと60 mg になってしまうような大変な量を小児では投与します。それで4週間経って反応しないケースでは、その後隔日投与にするのですが、そのあとの4週間で反応するケースというのは、頻度が非常に低いのです。

ですから、4週間の full dose が終了した時点で反応しない場合は抵抗性と考えて、その時点でほとんど腎生検されていると思います。

関 そういったケースで腎生検を行って、微小変化型やFSGS、その他の割合というのは、大まかにいうとだいたいどのくらいでしょうか。

飯島 およそ1/3 ずつぐらいと考えています。微小変化型、FSGS、それから diffuse mesangial proliferation もありえますので、それはほぼ同じぐらいの頻度であると考えていいと思います。

関 成人の場合にも、やはり2週間が目安になるという印象をもっていますが、小林先生、成人の微小変化型の場合、反応はだいたいどのくらいのあいだに起こるものでしょうか。

小林 組織学的にも微小変化型という診断がついたケースでステロイド治療を開始した場合、われわれは一応2週間を目安にしています。2週間





内田俊也氏

経ったところで治療前よりもタンパク尿が明らかに低下傾向に入ってくれば、おそらくだんだん改善するだろうということで、その目安をだいたい2週間に置いているのです。

ですから、先ほどおっしゃった抵抗性の場合、われわれも4週間みて、4週間ステロイドを使いながらタンパクがまったく減らない場合には、やはり抵抗性か、あるいは、むしろFSGSを見落としているのではないかとということで、もう一度再生検を行うことがほとんどなのです。

内田 その場合に、prednisolone換算でだいたい何mg以上を使った場合で4週間と判断されているのでしょうか。

小林 初期療法は、年齢や体重に関係なく、ほとんどprednisolone 40 mgで通しています。

関 それは、体重が80 kgの方でも50 kgの方でもですか。

小林 そうです。50 kgでも40 kgでも女性でもです。それで、40 mgでまったく反応しない場合に、微小変化ではなく何かほかの所見が出てきししないか、もう一度再生検を行っていることがほとんどなのです。実際には、2回目の腎生検で、いわゆる巣状分節性の硬化性変化が見つかったものが今までも3~4例あります。それで、治療方針を変えて、また進めていくといったこともしています。

関 内田先生のところでは、初期のprednisoloneの量と、抵抗性をだいたいどの辺で考えるかという点についてはいかがですか。

内田 私も、基本的に身長、体重にかかわらず、40 mgを初期量とすることが多いのですが、自分自身、それでいいのかなという疑問ももっています。といいますのは、ステロイドは脂溶性でするので、むくんで体重が増えている場合はどうだろうか。要するに、ステロイドホルモンが分布する容積というのを考えなくていいのかなと。

ただ、自分自身きちんとしたデータをもっておりませんので、40 mgを基本にしていますが、明らかな微小変化型だということがわかった場合は、早く効かせたいという意味合いもあって、体格が大きい場合は50 mgを使うこともあります。

関 われわれのところでも、明らかにこういうプロトコルでというような、はっきりした取り決めがあるわけではないのですが、やはり体格によっては60 mgを最初2週間投与して、60 mg, 50 mg, 40 mgのような形で使うことはよくやっています。本当にそのほうが効きがいいのかどうかというところまでは、詰めて検討はしていないのですけれども。

内田 パルス療法についてはいかがですか。

小林 われわれのところは、ここ10年近く、組織学的に微小変化型ネフローゼ症候群と診断したケースについても、実はパルスから入っています。3日間の500 mgで開始しまして、原則的に4日目からはprednisoloneで20 mgに減量して、そしてずっと押していくことをやっています。

内田 そうしますと、最終的な総投与量は少なく済むのでしょうか。一応、それを期待していると思うのですけれども。

小林 そうですね。40 mgを4週間続けるのと、20 mgで、実際は約8週間になりますけれども、やはりいろいろな副作用がかなり違うと思いますね。

飯島一誠氏



関 長期的には、確かにパルス療法を行って副作用が減るだろうというのは私もまったく賛成なのですが、先ほど、少し状態がわるい方でも、1週間、何とか利尿薬なり保存的な療法で少し状態を改善してから腎生検を行うというお話が出ました。そういったかなりの低タンパク血症で、腎機能も少し落ちかけているような方にパルス療法を行うと、よけい乏尿になる傾向が強いような気がするのですが、いかがでしょうか。

小林 おっしゃるとおりで、3日間はやはり尿量が減少します。たとえば、1日1,000 mlを割って、700~800 mlぐらいで入院された方が、パルス療法を行うと500 mlぐらいになってしまう。ただ、3日間が終わりますと、当然利尿薬も使っていますけれども、そのあとリバウンドというほどではありませんが、ほとんど必ず尿量が増え、約1週間のうちに帳尻が合うことになります。

関 内田先生のところは、パルス療法の使い方はどうされていますか。

内田 私のところはあまりやってはいません。ある論文では、ステロイドのパルス療法ではMRIをとると、大腿骨頭の無菌性壊死(aseptic necrosis)をかなりの確率で起こしているという報告もありますので、やはりパルス療法は慎重に考えています。

関 大腿骨頭壊死の問題ですね。

#### 利尿薬とアルブミン製剤の使い方

関 このあと、ステロイドの抵抗性や、頻回再発の話に移らせていただこうと思うのですが、その前に、先ほどの急性期をいかにして凌ぐかということで、利尿薬の使い方が一つ非常に大きなポイントになるのではないかと思います。

その点について、内田先生から、どのように考えて、どのような利尿薬の組み合わせで初期治療をしたらいいか、ステロイドが効いてくるまでのつなぎということだと思っておりますが、お話をお願い

いただけますか。

内田 ネフローゼ症候群の患者さんは、かなりの症例で、下肢浮腫をはじめ全身浮腫を起こしている患者さんが多いのですが、それに対する利尿薬は、腎生検に対する準備と、それから保存療法としての使い方と、二通りの意味合いがあると思います。

使用方法としては、ほとんどの場合ループ利尿薬からはじめて、効果をみながら増量していく場合、倍、倍に増やしていくというのが一つです。それから、経口投与でむずかしい場合は、その半分の量を静脈投与でやってみるということもいわれていると思います。

最近私たちが使っている方法としては、かなり乏尿になっているようなネフローゼ症候群では、利尿薬がいつ反応してくるかわからないということもありますので、総投与量を24時間で持続注入するという使い方も行っています。

関 ループ利尿薬の点滴ですね。

内田 そうです。それで、いい印象をもっております。

それから、一つ強調したい点があるのですが、ループ利尿薬単独で利尿効果を期待するのはかなりむずかしい場合があり、そういう場合、作用部位が違うサイアザイド系利尿薬を併用することに

よって、ループ利尿薬も少なくても済み、相乗効果というべきかなりの効果の発現をみることがありますので、一般医家の先生方にも、もし保存療法として利尿薬を使用される場合は、ループ利尿薬だけではなくサイアザイド系利尿薬を少量併用するという方法をお勧めしたいと思います。

もう一つ、作用機序が違う spironolactone があります。それをどのように使うかはむずかしいところもあるのですが、基本的には、高K血症がなく、低Na血症があったり、何らかの肝機能障害を合併しているような場合には、spironolactone を併用することもあります。

関 ただ、腎機能が低下しているような場合はちょっと使いにくいですね。Kが上がって。

内田 そのとおりだと思います。

関 もう一つ、この問題と関連して、アルブミン製剤の使用に関してはどのようにお考えでしょうか。いろいろ意見が分かれるところですが、必要があれば使わざるをえないような時期は当然あるのではないかと、私は思っているのですが。

内田 そうですね。タンパク尿による尿細管間質病変を起こし、それがまた腎機能を障害させて悪循環をきたすということは、少なくとも腎臓の専門家のあいだでは広く知られている事実になってきていると思うのです。ですので、利尿効果を狙ってのアルブミン製剤使用は、基本的には極力控えたいと思っておりますが、次のケースでは、やはり使うべきだと思います。

一つは、血管内脱水によって、腎前性タイプの急性腎不全を起こしている場合。それから、やはりこれも血管内脱水と同時に、ネフローゼによる凝固亢進状態があり、種々の血栓症、とくに致命的なのは脳の動脈もしくは静脈の血栓症だと思っておりますが、そのような場合は、ためらわずにアルブミン製剤を使って、血管内に水を引き寄せさせるべきではないでしょうか。

関 小林先生は、この点に関してはいかがで

しょうか。

小林 われわれも、アルブミン製剤は極力控えるようにしてはいるのですが、先ほど内田先生がおっしゃった点と、もう一つは、利尿薬を使ってもなかなかうまく効果が出ない場合がありますね。そういうときには、あらかじめアルブミン製剤を少し投与しておく、だいたい3日連続で投与しているのですが、そのあと点滴で利尿薬を投与するなどして利尿効果を期待している場合があります。

関 わかりました。私どものところでも、急性腎不全を起こしかけているような方にはアルブミン製剤をやむをえず使う、というケースが多いのではないかと思います。

飯島 小児期はけっこう使いますね。というのは、非常に容易にプレショック状態になってしまいますので、明らかに元気がなくなってくるのです。尿量も明らかに減ってくる方がいますので、そういう場合には、比較的使うことが多いと思います。もちろん一時的にですが。

関 どうもありがとうございました。

#### 小児期頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

関 次に、いわゆる微小変化群の頻回再発型の治療というテーマに移りたいと思います。まず、飯島先生から、小児期ですと、ある時期ずっとみて、成人期にも carry over することが多い。再発は何回もするのだけれども、微小変化群であれば、最終的には腎不全には陥らずにどこかで治ってしまう。その辺りのことに関して、いわゆる natural history や、注意すべき点などをお話いただけますか。

飯島 関先生がおっしゃいましたように、小児の微小変化型ネフローゼ、ステロイド反応性ネフローゼといってもいいと思いますが、そういう方の長期予後を prospective にみた study が実は日本で一つあります。これは論文にはなっていま

んが、16歳を carry over として、2年間以上寛解を維持しているのを完全寛解と考えますと、16歳の時点で完全寛解にいたっていない人が約40%いるのです。

ただ、そういう方も、その後10年程度をみてみますと、皆さんいわゆる完全寛解に入ってくるのがわかっていますので、基本的にはもちろん腎不全にはなりませんし、予後はきわめてよいと考えられるのです。

ですから、最終的に私たちは何を目標にしているかということ、不可逆的な副作用を残さないことが一番重要ではないか、そういう管理をしていくべきだということを念頭に置くべきだと思っています。

関 そうすると、具体的に、prednisolone だけで押すのか、prednisolone 以外に何を加えるか、ということに関してはどうでしょうか。

飯島 頻回再発の範疇に入ってしまう、あるいは、それよりさらに activity の高いステロイド依存性の範疇に入ってしまった、ステロイドの副作用が明らかに出てくるようなケースでは、何らかの免疫抑制薬を使うということが一般的ですね。

今、日本で使われているものとしては、mizoribine(プレディニン)、cyclophosphamide(エンドキサン)、cyclosporin、小児期はこの3つだと思います。

関 その選択に関してはどうでしょうか。

飯島 mizoribine に関しては、残念ながら有効だという証明がされていないのです。これは非常にきれいなプラセボを用いた control trial で、亡くなられた吉岡加寿夫先生が発表されているのですが、mizoribine はステロイド依存性ネフローゼには無効であるというデータが出ています。

ただ、10歳未満の方に関しては、若干ながら再発の回数を減らすというようなことも報告されていますので、トライする価値はあるかもしれません。ただ、有効性としては、やはり低いといって

差しつかえないと思います。ですから、今は mizoribine を使っている方はわりと少ないと思います。

次に、cyclophosphamide です。これもいろいろな study が出ていて、頻回再発だがステロイド依存性でない、頻回再発の中でも比較的 activity の低い人に関しては、cyclophosphamide は有効であるということがいわれているのですが、ステロイド依存性のレベルに入っている人に有効かどうかは、これはまだ非常に議論の多いところなのです。

しかも、cyclophosphamide は男性の性腺障害というのが大きな問題で、とくに小児期、思春期では非常に大きな問題になります。累積投与量が kg あたり 300 mg を超えてしまうような状況になると、非常に高い確率で無精子症になってしまうことがわかっています。ですから、かりに cyclophosphamide 治療をするとしても、だいたい8週とか12週、1クールしかできなくなってしまうのです。その辺の注意が cyclophosphamide は必要です。

ですから、今は頻回再発の第一選択として cyclosporin が使われることが、小児期では多くなってきています。

関 その cyclosporin を使った場合、完全にステロイドが切れてくるというのを目標にしてやるわけですね。

飯島 ステロイド依存性の方でも、ほとんどの方は、cyclosporin でステロイドはまず切れます。小児期ではそういうデータが出ています。cyclosporin 投与中に再発することもありうるのですが、ステロイドの投与量は明らかに減りますし、再発回数ももちろん減ります。そういう点では、cyclosporin の有効性はもう明らかですね。

関 完全に cyclosporin に切り替えられた場合というのは、ある時期みて、そのあとゆっくり cyclosporin をテーパしてくるということ

すか。

飯島 cyclosporin の投与も、私たちは神戸大学の小児科を中心にいろいろな trial を行っていたのですが、これはやはり短期ではあまり意味がないのですね。半年とか1年半ぐらいの study を行っていて、その間にステロイドは完全に切れてしまうのですが、6ヵ月経ってやめてしまうと、その後6ヵ月以内に全部再発してしまう。そしてまたほとんどがステロイド依存性になってしまうということがありますので、ある程度の長期投与が必要になってくるのです。

ただ、長期投与ということになりますと、今度は cyclosporin の慢性腎毒性という問題があります。その辺り、どういう投与方法がいいのかというの、今 control trial を行って、ある程度のところまではわかってきているのですが、基本的には投与期間を2年以内にすべきだろうというのは、私たちはデータとしてはもっています。

#### 成人期頻回再発型ネフローゼ症候群の治療

関 小林先生、成人で頻回再発型は、主に免疫抑制薬を使うということになると思うのですが、どのように考えて治療されていますか。

小林 私どものデータでしかないのですが、たとえば微小変化型ネフローゼ症候群で約60%が再発をしているのです。その60%の中の約半数といえますか、全体の30%ぐらいが頻回再発です。

頻回再発というの定義が曖昧なのですが、少なくとも全経過の中で数回以上、繰り返し再発している例をとりあえず頻回再発という形に今決めています。そして頻回再発に入ってきた症例に対しては、やはりステロイドだけではなくて、免疫抑制薬を使おうということにしています。

ですから、2~3回で再発が終わってしまって、完全にステロイドが切れるような症例の場合には、ステロイドだけで押して完全寛解に持ち込みます。何回も繰り返すときには、今はもう azathio-

prine はほとんど使いませんので、いわゆる cyclophosphamide と、それから、実は成人領域では mizoribine も使っています。それから cyclosporin、だいたいこの3つで対応しています。

成人領域の mizoribine に関しては、これは治験の結果ですが、mizoribine 群がプラセボ群と比較して再発の回数が少なくなったというところで厚生労働省が認可したという経緯があります。

それとほとんど同じような成績が、治験の結果、成人領域では cyclosporin でも出ています。ただ、切れ味という点では、やはり cyclosporin のほうがいいのだろうと思います。しかし、FSGS を除いて微小変化型に限定すると、過去ほとんどが cyclophosphamide でずっと対応しており、その経験が成人領域は非常に長いものですから、やはりそれを1回選択して、再発の回数が減ってきたら、もうそれで押してしまうようにしています。

関 内田先生のところはいかがでしょう。

内田 頻回再発の方は、基本はやはりステロイドに頼って治療している場合が多いですね。今話題に出ました cyclophosphamide は、最近ほとんど使わないです。ですから、使うとすれば cyclosporin と mizoribine、そしてその併用療法という形でやっていますが、私自身の経験では、cyclosporin にしても、それほど切れ味がよかったという自験例をあまりもっていないものですから、依存する気持ちはあまり強くないのです。

飯島 投与量は、cyclosporin は成人ではどのぐらいを使われるのですか。

内田 成人の場合は1.5~3 mg/kg ぐらいです。

小林 だいたいそのくらいの量で、控え目に使っています。

飯島 小児はもちろん薬物代謝が成人とずいぶん違いますから、小児のほうが量はたくさん要るのですが、トラフ値で100 ぐらいを目指そうと思うと、体重 kg あたり約4~6 mg は要りますね。

内田 最近、副作用をみるならトラフ値、有効性をみるなら投与2時間後のC<sub>2</sub>を測定するようにしています。C<sub>2</sub>は800~1,000ぐらいを目指しなさいというふうにいわれていますが、成人の場合はおそらくそこまでなかなか到達していないのではないのでしょうか。

関 ただ、今はおそらくネオールという形で使っていることが多いと思うのですが、ある程度量が増えると、少しくレアチニンが上がったりしていますね。ですから、その辺の使い方はやはり非常に神経質にはなりますね。

内田 mizoribineは、膜性腎症でステロイドだけでうまくいかなかったケースに使って、長期、やはり半年から1年ぐらいかかりましたけれども、印象としては効いたという経験はあります。

飯島 mizoribineの投与量としては、どの程度ですか。

内田 これはもう150 mg/dayと決まっています。

小林 保険で150 mg/dayと決まってしまうものですかね。

飯島 実は私は、それは投与量としては非常に少ないのではないかと思います。

小林 おっしゃるとおりだと思います。確かに成人でも300 mg/dayまで上げると、mizoribineの切れ味がわるいという印象がだいぶ変わるだろうということはよくいわれているのですが、保険で決められてしまっているものですか、そこがちょっと問題ですね。

内田 mizoribineは、副作用がほとんどありませんから。

飯島 それはすごく使いやすいですね。

内田 ええ、もう少し量を増やせるようにしてもらいたいところですね。

#### 難治性ネフローゼ症候群の治療

関 次に、難治性ネフローゼ症候群、これは専

門家であっても皆困るのですが、いわゆるFSGSとの鑑別という問題に関わると思うのですが、小林先生、ステロイドがあまり効かないネフローゼ症候群は、どのように考えて、どういう対応をされていますか。

小林 微小変化型ネフローゼ症候群という組織診断をつけて治療し、そして4週間経ってもタンパクの減少傾向がまったくないというのが今までに2%前後の数例ありました。腎を再生検しているのですが、1例を除いて、やはりFSGS病変が2回目で見つかるのですね。それで、当然今度はFSGSとして対応を変えるということにはしています。

ですから、FSGSというのは、発症様式の違いによって差がありますが、半数の症例でステロイドに反応し、だいたい6ヵ月以内にタンパク尿も減少傾向に入ってきているのです。そして残りの半数が、残念ながら6ヵ月積極的に治療しても減少傾向に入らないということになります。

そういう症例を、とくにFSGSの場合ですけれども、ステロイド抵抗性といえますか、あるいは、当然その前にもうすでにパルスは入っていますし、免疫抑制薬も投与されてはいるのですが、いわゆる治療抵抗性という形で捉えてはいるのです。

ですから、微小変化型に関していえば、おそらく小児科領域と同じだと思うのですが、ステロイドに抵抗性を示すというのが実はほとんどないものですか、ほとんどステロイドでいきます。再発は別です。難治性ネフローゼ症候群だけに限っていえば、やはりどうしてもFSGSに入っていくということになってしまいますね。

関 内田先生は、ステロイドが効きにくいものについてはどうでしょうか。

内田 これも一般的な定義だと思いますが、ステロイド30 mg以上を4週間使って、タンパク尿の有意な減少がない場合と考えています。その場

合、必ずしも再生検をするとは限りませんが、私どもは、積極的に LDL 吸着療法を取り入れています。これまで 10 名程度に経験があるのですが、半数以上にその有効性を観察しています。

LDL 吸着療法がどうして効くのかというところは、まだはっきりわかっていない部分もあるのですが、一つには、たとえばステロイドの受容体や cyclosporin の受容体を upregulation させるのではないかという機序も知られつつありますので、今後適応を選んで積極的にやってもいい治療法ではないかと感じています。

関 先生のところでは、ステロイドと免疫抑制薬を併用しながら LDL アフェレーシスをやるということですね。

内田 LDL 吸着療法をやって、効果があった場合でも、LDL 吸着療法は保険で 12 回と限られていますので、いずれやめなければいけないのです。そのときに、ステロイド単独では寛解状態を維持する自信がないので、その前に cyclosporin を導入するという形で軟着陸を狙っているわけです。

関 小児科領域では、ステロイドが効かないものをどのように考えて治療されますか。

飯島 ステロイド抵抗性ネフローゼは、基本的には生検をする。組織型としては、小児では膜性腎症は非常に少ないのです。微小変化型か、diffuse mesangial proliferation か、FSGS かということになりますが、微小変化型と diffuse mesangial proliferation はほぼ同義に私たちは捉えています。こういうケースは、もちろんステロイドの経口をベースにして、それと cyclosporin を併用し、反応すればステロイドを切っていくというやり方で、これは比較的有效性が高いのです。

FSGS の治療というのがやはり非常に問題なのです。これは、control trial は、数の問題もあって残念なのではないのですが、いくつかの trial がなされて、やはり cyclosporin ベース、あるいは cyclophosphamide を投与しておいて、パルス療

法を行うというのが、現在、小児の FSGS では主流になってきています。

日本で小児の難治性腎疾患研究会という全国レベルの治療研究会があるのですが、そこでやっているプロトコールは、cyclosporin をベースで経口投与し、そこにパルス療法を加えていく、というやり方で行っています。

関 cyclophosphamide のパルスですか。

飯島 いえ、ステロイドパルスです。今私がパルスと申し上げたのは、両方ともステロイドパルスなのですが、ステロイドパルス療法を cyclosporin ベースのところに加えていく。その cyclosporin も、トラフレベルを少し高めに、100 とか 150 ぐらいの値でキープしてやっていると、けっこう効くことがわかってきました。

小林 パルス療法が有効である場合があるということですか。

飯島 そうですね。

小林 以前は FSGS に対し、初期量 40 mg の prednisolone から開始し、4 週間タンパク尿の減少がまったくみられない場合、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬を用いていました。最初の 4 週間に反応がみられないこのような症例は、その後併用療法を行ってもなかなか反応せず、いわゆる難治性 FSGS となり、最終的には末期腎不全に進行しました。最近では、FSGS と診断した場合はパルス療法から入り、prednisolone 40 mg を用いていますが、4 週間タンパク尿がまったく減少しない場合は、パルス療法を繰り返しても同じようにタンパク尿が減少しないことが大部分です。

ですから、パルス療法というのは、FSGS、とくに難治性の場合は、効かないという印象をもっているのです。

飯島 数としてはそれほど多くないのですが、5~6 例がおそらく登録されて、ほとんどが 3 ヶ月、4 ヶ月以内に寛解に入っていく。もちろん例外もあり、私のところの例外の方も、少し時間はかかり

ましたが、部分寛解には入ってしまいました。

関 成人と小児期とやはり少し違うのかもしれないですね。

飯島 違うのかもしれませんがね。

内田 あともう一つ、比較的最近発表されたもので、米国のグループなので日本とまた国情が違うかもしれませんが、Korbetでしたか、長期大量療法を勧めるグループがあって、彼らは、60~80mgを最低6ヵ月とか、気の遠くなるようなプロトコルを出していて、それで実際予後がよかったというのです。

小林 それは難治性に対してですか。

内田 FSGSです。

関 それは、prednisolone だけで押すということですか。

内田 だったと思います。ですから、パルス療法なり持続療法なり、基本的にステロイドの量を増やすことはやはり必要なのかもしれませんがね。

#### 先天性ネフローゼ症候群

関 この問題に関わると、当然、先天性ネフローゼ症候群という問題を考えないといけないと思います。

日本と欧米とでは、変異の種類や頻度が違うことがわかってきつつあるのですが、その辺のことにに関して、飯島先生、教えていただけますか。

飯島 先天性ネフローゼ症候群といいましても、本当に生まれてすぐ、あるいは3ヵ月以内に発症してくるタイプと、それ以降のタイプと、大きく2つに分かれています。

3ヵ月以内に発症してくるケースというのは、いわゆる Finnish type と呼ばれるものです。その Finnish type と呼ばれるものは、少なくともヨーロッパなどではほとんどがネフリン(nephrin)をコードする NPHS1 の異常だといわれていますが、日本ではそういうケースでも必ずしも NPHS1 の変異が見つからないということが報

告されています。

それから、3ヵ月以降だいたい5~6歳までと考えられていますけれども、乳児ネフローゼ症候群といたり、あるいはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の範疇に入ってくるのですが、そういう方も、ヨーロッパでは10~30%程度にポドシン(podocin)をコードする NPHS2 の変異があるといわれているのですけれども、日本ではポドシンの異常はほとんどみつからない。これは間違いのない事実で、遺伝的なバックグラウンドが相当違うのだらうと思います。

関 最近、『Journal of the American Society of Nephrology』誌で、NPHS2 がみつかる確率が2~3割ある、ただ遺伝子診断にある程度時間がかかるから、最初の初期にステロイドの治療を行い、そのあいだに全例遺伝子診断を行って、みつかった場合には撤退すべきだというようなニュアンスの論文が出ていましたが、日本ではみつかる確率がかなり低い。

飯島 そうですね。おそらくまったく別の遺伝子があるのだらうと思っていて、これは前もいいましたけれども、それを何とかつかまないと今思っています。

関 そういう遺伝子が見つかる、ステロイドがもともと効かない小児にステロイドを投与しなくても済むようになるのかもしれませんがね。

飯島 そうですね。

#### 膜性腎症の治療

関 次に、これは主に成人領域の話になると思うのですが、膜性腎症の治療に関して、小林先生に伺いたいと思います。

膜性腎症というのは、微小変化型と違って、何となくだらだらとタンパク尿が出たり消えたりしていて、治療も、ステロイドが効いたのか効いていないのか、判定がちょっとむずかしい。一方、欧米では、膜性腎症は予後がかなりわるいので、



免疫抑制薬を最初から加えるべきだという話があります。ただし日本ではそれほど予後はわるくはないと思っている方が多いのではないかと思うのですが、その辺に関してどうでしょうか。

小林 確かにかなり前に英国のCameronが膜性腎症のデータを出したときは、こんなにも違うのかというほど、向こうのデータの予後がわるかったのですね。

日本では違うだろうというのが大方の見方だったと思うのですが、最近、ご存じのように、厚生労働省の進行性腎障害調査研究班で、その当時は土肥和紘先生らが、難治性ネフローゼ症候群で膜性腎症とFSGSの全国調査を行い、膜性腎症が意外にも予後がわるいというデータを出された。それは、膜性腎症といっても、ネフローゼ症候群を呈する難治性の膜性腎症だけに限られていますけれども。

腎生存率ですが、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の全国調査では、10年で約90%、15年で約80%、20年までくると、約60%です。ですから、意外に予後がわるいということをわれわれに示していると思います(Kidney International 65(4): 1400, 2004)。

そのとき、もう一つの解析の中で示されたのが、ネフローゼ症候群の膜性腎症例で、寛解群と非寛解群の2群の腎生存率をみると、当然のことながら寛解群のほうがいい。ステロイドになかなか反応しなかったものはわるかったというデータと、もう一つ、ステロイドを使ったグループと使わなかったグループの2群で分けた場合に、明らかにステロイドを使ったグループのほうが予後がよかったというデータを一緒に出されたわけです。

ですから、確かに日本では、われわれの教わった当時からもそうでしたが、膜性腎症という、だいたい第一選択はステロイドから入るのが原則で、それも、ネフローゼ症候群を呈していれば、40 mgのprednisoloneから入ってしま

た。北里大学に移ってからわれわれのところでは、40 mgからスタートして、約半年で15 mgまで少しずつ落としていき、15 mgを2年間継続するという一つのプロトコールをつくり、ステロイド単独でずっと膜性腎症を治療していたのです。

それで見ますと、1年目の寛解率が、一応、不完全寛解1型と完全寛解になるものですから、タンパク尿が1 g/day以下になった症例という意味なのですが、実は約60%あったのです。それで、2年目まで行ったときに1 g/day以下になった例が80%まで増えていきました。

これはもう15年ぐらい前の結果なのですが、原発性の膜性腎症に関しては、ステロイドが有効だろうと考えました。ただ、残念ながらcontrolがまったくないものですから、なかなかおおよけには出せないデータなのです。確かに欧米の当時のデータと比べると、やはり日本は質的に何か違うのかなという印象がありますね。

関 欧米のデータですと、prednisoloneだけで治療した場合、タンパク尿が減るのですが、予後があまり改善しないということがあって、免疫抑制薬を併用するというようなニュアンスが出ていますね。

小林 そうですね。

関 ただ、日本の場合には、先ほど小林先生がおっしゃったように、タンパク尿がある程度減れば、それほどわるくならないのではないかという感じで膜性腎症はみえていますよね。

小林 そうなのです。

飯島 それは日本人と欧米人の違いかもしれません。小児期でも同じように、日本の小児の膜性腎症は非常に予後がよく、ほとんど治ってしまうのです。

小林 ステロイドを使ってですか。

飯島 使わないケースもあります。ネフローゼの場合はやはり使いますが、ネフローゼでない、そういう範疇のものはほとんど治ってしま

す。ただ、欧米はやはり予後がそれほどよくない。

**関** 小児期の膜性腎症ですね。

**飯島** そのように報告していますので、少なくとも日本に比べたらずっとわるいというのは確かにあります。その辺のバックグラウンドが違うのかなという感じがします。

**関** それは、成人の膜性腎症をみている感じでは、われわれ皆共通しているということができないのではないかと思います。

**内田先生**は、膜性腎症についてはいかがですか。

**内田** まったくそのとおりでして、先ほどおっしゃったCameronだけでなく、イタリアのPonticelliらのグループも、膜性腎症に対する予後のデータを多く出していますが、皆わるいのです。それに比べると、日本の膜性腎症はずっといいと思います。

ですから、基本的にステロイド治療を行うのですけれども、ご存じのように自然寛解があったりもしますので、ネフローゼでなくて待てるような状況であれば、数ヶ月～半年みて、そしてだめなときに使うことが多いです。

極端なケースでは、日本の膜性腎症に本当に効くかどうかという議論がありましたので、あえて1年間まったく使わずに様子を見て、そしてタンパク尿が全然変わらないため、そこでステロイドを40mg開始したケースがあるのです。その場合も、数ヶ月で明らかにタンパク尿減少がありましたので、これはいってみれば1人の患者さんでのクロスオーバーのような感じで、やはり自分自身の手ごたえとしては効くなと思っています。

**関** ただ、膜性腎症は、何となく効いているようにはみえるのですが、完全に切ってしまうと、またじわじわ再発してくるというケースが多いですね。

**小林** そうですね。確かにネフローゼ症候群を呈した膜性腎症でステロイドで寛解に入った症例のうち、だいたい1/3が再発をしてくるのです。

ただ、経過をみているものですから、その次の段階では、ネフローゼまでいかないで、タンパク尿が1g/day以上を超えてきたら、またすぐステロイドを再開できるものですから、また寛解に持ち込めるということがあります。

ですから、そういう点では確かに予後はいいなと思ったのですが、厚生労働省の全国調査があまりにもよくないものですから、少し驚いてはいるのです。これまでの日本の多くの結果と違う一つの理由は、難治性ネフローゼ症候群を対象として全国調査しておりますので、ネフローゼ症候群を呈した全体の膜性腎症の結果とは違ったものになったのだと思います。

**内田** それは斉藤喬雄先生方がまとめられて、【Kidney International】(65(4):1400, 2004)に出ました。

**小林** そうですか。しかし、あれが出してしまうと、日本も効かないなという印象になってしまう(笑)。

**関** 現場でみている印象と少し違うのかもしれないですね。

**内田** 大切なことは、手段はともかくとして、タンパク尿を減らせればいい。ですから、あとで出てくると思いますが、ACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)もうまく使いなからということではないかと思いますね。

**関** そういうことですね。それと、成人の膜性腎症の場合の特殊な事情として、悪性腫瘍を合併するケースがあって、どこまで検索しなくてはいけないかというのは常に問題になると思うのですが、内田先生のところでは、どの辺までやられていますか。

**内田** そのような患者さんには、やはり消化器系、それから呼吸器系の悪性腫瘍を、画像的にみるのは当然ですが、さらに、CEAや $\alpha$ フェトプロテイン、それからCA 19-9とCA 125などの血液の腫瘍マーカーも、みるようにしています。実際、

逆にそのことによって悪性腫瘍が見つかったケースも、少ないのですが数例ありますので、やはり悪性腫瘍の検索は大切なことではないでしょうか。

飯島 頻度としてあまり高くないのですか。

内田 いわれているほどには高くない印象です。

あと、膜性腎症を起こす薬剤にも、やはり注意が必要ではないかと思えます。有名なところでは、関節リウマチに対する金製剤やD-penicillamine、それにbucillamineがあります。そのほか、captoprilによるものも知られていますね。それから、最近多いのは感染症ですね。B型肝炎、C型肝炎による二次性の膜性腎症も知られていますので、膜性腎症をみた場合は、それらの全身検索、薬剤の見直しなども必要ではないかと思えます。

関 今、肝炎の話が出たのですが、成人の場合には、膜性腎症に限らず、ウイルス型肝炎にネフローゼ症候群を合併している場合があって、ステロイドを使うかどうか常に迷うのですが、その辺に関して、小林先生はどのようにお考えですか。

小林 以前、さほど注意もしていなかった当時は、実は、そういう感染症が明らかにわかっている、ステロイドをかなり使っていて、B型肝炎でもC型肝炎でも、ほとんどステロイドに反応し寛解に入っていました。

これは偶然でしょうけれども、われわれのところでは感染症の再燃は1例もみられていません。ただ最近、B型肝炎、C型肝炎がある場合には原則的にはステロイドは使わないということで対応はしています。ですから、C型肝炎やB型肝炎の対応ができるという条件が加わってくれば、当然、腎障害だけをみれば、原則的にはやはりステロイドが有効だろうとは思うのですけれども。

### 膜性腎症と膜性増殖性腎炎III型の鑑別

小林 もう一つ、膜性腎症のことで少しだけ付け加えさせていただきたいのは、実はわれわれのところでもそうだったのですが、膜性腎症の中に、いわゆる膜性増殖性糸球体腎炎のIII型というのが混っていることが最近わかってきたことです。膜性腎症と診断したケースの中に、見直していきますと、III型が少なくなかったのです。

飯島 dense deposit diseaseではないのですか。

小林 dense deposit diseaseではなくて、いわゆる上皮側に沈着物が主にみられる膜性増殖性糸球体腎炎です。I型は、メサングウムと内皮側の沈着物が主体になっていて、一部上皮側にもあります。光顕と蛍光レベルでは、III型と膜性腎症とがほとんど鑑別がつかないのですね。増殖がほとんどないと、膜が肥厚していて、PAM染色でも、明らかにspike lesionの所見がみられる。それで、蛍光抗体でも、IgGとC<sub>3</sub>がmembranous patternできれいにみつかるのです。

ですから、今まではそういうものを膜性腎症という中で診断していたのですが、電顕を調べてみると、膜性腎症と診断した症例の中に、内皮側に沈着物が少しあるとか、一番特徴的なのは、いわゆるtransmembranous depositという言い方をしていますが、上皮から内皮側の連続的な沈着物があったり、そこにメサングウムの間入像が加わってくるなど、そういうことが電顕的な所見ではじめてわかるのです。ですから、電顕所見を用いませんと、ときどき膜性増殖性糸球体腎炎のIII型を膜性腎症として捉えているというところがあるのです。

実は、全国調査のときにも、そのことを土肥先生にお尋ねしたところ、やはり最近はそのことが非常に問題である。ですから、膜性腎症として登録されている中で、実際は膜性増殖性糸球体腎炎のIII

型が入っている可能性が高いのですよということをおっしゃったのですね。

問題は、ステロイドに対する反応性です。予後が確かに違うといえますか、当然、膜性増殖性糸球体腎炎のⅢ型のほうがステロイドに対する反応性は少しわるいとか、長期的な予後はおそらくわるいのではないかと今考えられています。そうすると、先ほどの膜性腎症の全体的な予後、あるいはステロイドの反応性を判断するときに、違った結果が出る可能性があるのではないかとということで、最近はおもも注意しながらみています。

内田 あれは、電顕をやらないと診断がつかないのですか。

小林 まずつきません。光顕と蛍光ですと、完全に膜性腎症に入ってしまうのです。実はわれわれのところは信州大学の重松秀一先生にみていただいたのですが、光顕と蛍光だけでは、重松先生も膜性腎症という診断になってしまうのですね。電顕ではとくにメサングウムの間入像が少しずつみられるものですから、それで、これはⅢ型にしようということになってきたのです。

ですから、今後最終的な膜性腎症の対応は、その辺が問題になるのではないかと考えています。

#### ACE阻害薬、ARBおよび抗血小板薬の使い方

関 膜性腎症なり、完全寛解にまでいたらないで、タンパク尿はある程度減ってはいるけれども、タンパク尿と付き合いながら治療しなければいけないケースがけっこうあると思うのですが、そういった場合、レニン-アンジオテンシン系の抑制薬や抗血小板薬の使い方に関して、内田先生はどのように考え、どのように治療されているか、お話しいただけますか。

内田 ACE阻害薬とARBの両者は、タンパク尿を下げるのではないかとというエビデンスがかなり出てきて、最終的には腎保護作用に働くのではないかと期待している薬剤なのですが、今おっ

しゃいましたように、たとえば完全寛解にいたらずに長期間何らかのタンパク尿を呈する、とくに0.5 g/day以上のタンパク尿を呈するようなケースには積極的に使いたいと思っています。

ただ、いくつか問題があり、そのようなケースは、長期間みていますと、多かれ少なかれ腎機能が低下することがあると思うのですね。そのような場合、これはまだ議論があるところなのですが、たとえば血清クレアチニンがどのくらいでその使用を控えるかという問題があると思います。

一般的に、血清クレアチニン3 mg/dl以上では控えなさいとすることが多いと思います。ARBのほうは、それ以上でも、もしかすると忍容性が高いのではないかとという研究がおそらく全世界でなされている状況だとは思いますが、最近経験したのですが、原疾患が高血圧性の腎症で、血清クレアチニンが2 mg/dlぐらいだった方で、ACE阻害薬を使うと、1~2週間で血清クレアチニンが4 mg/dlまで上昇しました。それが原因かなと考え中止したのです。ところが、その方は心不全がありますので、何らかの形でレニン-アンジオテンシン系を抑える薬は使いたいという循環器科の要望があり、ARBに切り替えたところ、血清クレアチニンは、下がってもとに戻ったということがありますので、やはり腎機能が低下したときにはARBのほうが確かに安全なような気がします。

また一般の話に戻りますけれども、タンパク尿が低下する効果については、だいたい1~3ヵ月以内に効果が発現して、その効果は比較的長期に続くといわれているのではないかとと思いますが、これは小児科などはどのような使い方をされているのでしょうか。

飯島 いわゆる原発性のネフローゼ症候群に、ACE阻害薬やARBはほとんど使わないですね。要は、それこそ何をやっても効かないので、多少腎保護効果を期待して使う程度です。実際のところ、それでタンパク尿が非常に減ってしまうとい