

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
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  
（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学教授）

IgA 腎症治療研究

分担研究者 五十嵐隆 東京大学大学院医学系研究科小児医学講座教授

研究要旨

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症は発症後 10 年目までに末期腎不全に進行する症例は約 1%に過ぎないが、発症 10 年後に血尿、蛋白尿が持続する症例は約 40%を数え、蛋白尿が持続する巣状メサンギウム増殖を示す症例はその後慢性腎不全へ進行することが予想される。巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者の腎機能保護を目指すために、持続する蛋白尿に対する効果的な治療法を確立することが必要である。

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験を 2005 年 1 月から開始した。これまでに、倫理委員会での研究プロトコルの承認を 31 の施設から得るとともに、15 例の症例を登録し比較試験を開始した。これまでのところ、これらの症例には有害事象やプロトコル逸脱例は見られない。本研究の整備は、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試験と臨床試験体制の整備のために極めて有用であるとともに、IgA 腎症に対するエビデンスに基づく治療法の確立に寄与することが期待される。

A. 研究目的

IgA 腎症は腎不全に進行する腎機能予後の不良な疾患である。わが国の 22 万人を越える透析患者は、国の医療財政に大きな影響を与えている。慢性腎炎の慢性腎不全への進行を阻止するために有効な薬物療法を開発することは医学的にも社会的にも急務である。本研究は、小児難治性腎疾患に対する有効な薬物療法ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止する目的で、多施設によるランダム化対照試験を行う。これらの研究に使用する薬剤は、海外での適応はあるが本邦では承認されていない薬剤、適応上小児での安全性が十分に確認されていない薬剤、あるいは用量

の再検討が必要な薬剤を含んでおり、その効果と安全性を検討する事は重要な課題

である。有効な薬物療法の開発には、多施設によるランダム化対照試験の導入が必要である。申請者らは、すでに全国多施設によるランダム化対照試験を行い、IgA 腎症に対する多剤併用療法が、重症小児 IgA 腎症の長期予後を著明に改善することを明らかにし、世界の注目を集めている。しかしながら、有効性や副作用の面から未だ理想的な薬物療法の開発には至っていない。

本研究の目的は、多施設によるランダム化対照試験により、小児 IgA 腎症に有効で副作用の少ない薬物療法を開発し、治療ガイドラインを作成し実施に移すことである。本研究によって、小児難治性腎疾患の適切な薬物療法ガイドラインが作成され実行にうつされれば、これらの難病に苦しむ患者の予後・QOL の改善に大きな貢献となるだけでなく、医療費節減にも貢献す

ることが期待される。

さらに、本研究を通して、小児腎臓病領域における質の高いエビデンス収集のための臨床試験ネットワークのプロトタイプを構築し、問題点や解決方法を模索する。このようなネットワークが本格的に稼動すれば、今後の新規治療法・薬剤の評価のための臨床試験、治験を容易に行うことが可能となることから、体制整備の面でも重要な研究である。さらに、本研究で評価される薬剤のうち、海外ですでに適応が取得されている医薬品については、国内での使用実績のエビデンスを収集することが可能である。また、海外で未承認の医薬品についても、本研究によるエビデンスの蓄積により、新規適応取得の必要性が明らかにされる可能性があり、本研究の結果は、ガイドライン作成に役立つのみでなく、より良い治療の可能性を探るための重要なエビデンスとして活用可能であると期待される。

今回、巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性とを検証するため、多施設共同非盲検ランダム化比較試験を開始した。

## B. 研究方法

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症は発症後 10 年目までに腎不全に進行する症例は 1%に過ぎないが、発症 10 年後に血尿、蛋白尿が持続する症例は 40%あり、持続する蛋白尿の存在は慢性腎不全へと進行する予後不良因子である。蛋白尿が持続する巣状メサンギウム増殖をしめす症例はその後慢性腎不全へ進行することが予想される。腎機能保護を目指すために巣状メサンギウム増殖を示す小児 IgA 腎症患者に、持続する蛋白尿に対する効果的な治療法を確立することが必要とされる。

成人の IgA 腎症に対するランダム化比較試験にてアンジオテンシン変換酵素阻害薬の蛋白尿減少効果のあることが証明

されているが、腎機能保護効果については証明されていない。小児 IgA 腎症に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の検証データは存在しないが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるリシノプリルの小児高血圧に対する有効性と安全性が証明されている。また、わが国では本剤の巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症における治療 2 年後の蛋白尿消失率が 72%であることが報告されている。一方、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるエナラプリルとロサルタンの併用療法が各薬剤の単独療法に比べ蛋白尿減少効果の点で優れていること、また小児 IgA 腎症を含む小児慢性糸球体腎炎に対するロサルタンの蛋白尿減少効果と安全性が報告されている。

以上の状況のもとで、昨年度に研究計画を作成した巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性とを検証する多施設共同非盲検ランダム化比較試験を 2005 年 1 月から開始した。

## C. 研究結果

以下に示すような研究実施を研究実施施設の倫理委員会に提出した。

対象患者の的確基準として、1) 登録前 4 ヶ月以内の腎生検により組織学的に IgA 腎症と確定診断された患者、2) 登録前 4 ヶ月以内の腎生検により組織学的に巣状メサンギウム増殖と事務局で確認された患者、3) 登録時の早朝尿蛋白/クレアチニン比 0.2 以上を示す患者、4) 発症または発見年齢が 2 歳以上 15 歳以下、登録時 18 歳以下の患者、5) 説明同意文書による同意が両親または法的保護者から得られた患者とした。

登録患者はリシノプリル単独療法群とリシノプリル+ロサルタン併用療法群にランダムに割付けられ、2 年間の試験治療を行う。2 年間の試験治療終了後 2 年間の追跡する。

リシノプリル単独療法は、リシノプリル 0.1 mg/kg/日 1日1回(体重 50kg 以上の場合は 5mg/日) から開始し、有害事象がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内に投与量を 0.4 mg/kg/日 1日1回(体重 50kg 以上の場合は 20mg/日) まで漸増する。試験治療開始 2 年後に投与を終了する。

一方、リシノプリル+ロサルタン併用療法はリシノプリル 0.1 mg/kg/日 1日1回(体重 50kg 以上の場合は 5mg/日) およびロサルタン 0.7 mg mg/kg/日 1日1回(体重 70kg 以上の場合は 50mg/日) から開始し、有害事象の発現がなければ試験治療開始後 6 ヶ月以内にリシノプリル 0.4 mg/kg/日 1日1回(体重 50kg 以上の場合は 20mg/日) およびロサルタン 1.0 mg mg/kg/日 1日1回(体重 70kg 以上の場合は 100mg/日) まで 1 剤ずつ順次漸増する。試験治療開始 2 年後に投与を終了する。

併用禁止薬は、ステロイド、免疫抑制薬、リシノプリルとロサルタン以外のアンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、ジピリダモール、塩酸ジラゼプ、柴苓湯とする。

エンドポイントは有効性評価項目として蛋白尿消失率を主要評価項目とし、腎生存期間、クレアチンクリアランス、早朝尿/クレアチニン比、慢性腎不全発生までの期間、腎生検所見を副次的評価項目とする。また、有害事象発生割合を安全性の評価項目とする。

目標症例数は各群それぞれ 55 例、合計 110 例とする。

症例登録予定期間は 2005 年 1 月から 2006 年 12 月までの 2 年間、試験実施予定期間は 2005 年 1 月から 2010 年 12 月までの 6 年間とする。

研究責任医師または分担医師は説明同意文書による対象患者からの同意を取得後、患者選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認後、症例登録票に必要事項をすべて記入の上、NPO 法人日本臨床研究支援ユニットデー

タセンターに FAX する。試験治療開始後の登録は許容されない。データセンターは症例登録票により対象患者の的確性を確認した後に登録番号を発行する。登録にあたって、リシノプリル単独投与群とリシノプリル+ロサルタン併用療法群とにランダムに割付ける。ランダム割付に際しては、年齢、性別、実施医療機関を調整因子とする動的割付法を用いる。

平成 18 年 2 月までに、治験に参加する予定施設のうち 31 施設が倫理審査委員会の承認を受けた。さらに、18 例の症例の治験を開始した。これまでのところ、治療中止症例や有害事象の発現、治療プロトコル逸脱症例は見られていない。また、治験進行や安全性に関する問題も発生していない。

#### D. 考察

本研究は治療法選択試験であり、2-3 年で集積可能な症例数を現実の制約とし、優れた治療法を選択する確率を一定値以上にするを基本とし、従来ランダム化第 II 相試験を修正した方法である。今回作成した研究実施計画書はすでに 31 施設の倫理審査委員会にて承認を受けており、研究方法の妥当性が証明された判断できる。今後症例数を増やすことで治療研究の結果を得ることが期待される。本研究の整備は、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試験と臨床試験体制の整備のために極めて有用であると共に、IgA 腎症に対するエビデンスに基づく治療法の確立に寄与することが期待される。

#### E. 結論

巣状メサンギウム増殖小児 IgA 腎症に対するリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタン併用療法の有効性と安全性を多施設共同非盲検ランダム化比較試験がすでに 31 施設の倫理委員会にて承認

され、症例の蓄積が始まった。

## F. 研究発表

Sato U, Kitanaka S, Sekine T, Takahashi S, Ashida A, Igarashi T: Functional characterization of *LMX1B* mutations associated with nail-patella syndrome. *Pediatr Res* 57: 783-788, 2005

Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, Sekine T, Igarashi T, Choi Y: Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol* 20: 886-890, 2005

Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimada M, Seki G, Fujita T: Functional analysis of NBC1 mutants associated with proximal tubular acidosis and ocular abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 16:2270-2278, 2005

Sekine T, Namai Y, Yanagisawa A, Shirahama H, Tashiro Y, Terahara M, Nagata M, Harita Y, Fukuoka U, Inatomi J, Igarashi T: A familial case of multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol* 20: 1245-1248, 2005

Shinjo Y, Kaga K, Igarashi T: Distal renal tubular acidosis associated with large ventricular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngo* 125: 667-670, 2005

Anzai N, Jutabha P, Enomoto A, Yokoyama H, Nonoguchi H, Hirata T, Shiraya K, He X, Cha SH, Takeda M, Miyazaki H, Sakata T, Tomita K, Igarashi T, Kanai Y, Endou H: Functional characterization of rat organic anion transporter 5 (*SLC22A19*) at the apical membrane of renal proximal tubules. *J Pharmacol Exp Ther* 315: 534-544, 2005

神田祥一郎、張田豊、柳沢敦広、小野博、生井良幸、関根孝司、五十嵐隆：続発性偽性低アルドステロン症で発見された先天性腎尿路異常の3歳女児例、*小児科臨床* 58: 847-851, 2005

大谷英之、山崎あい子、太田敏之、坂野暁、若井麻里、藤原満美、木下義久、薦田房子、五十嵐隆：小児期に腎機能障害をきたした Dent 病の一例、*日本小児腎不全学会誌* 24: 157-159, 2005

稲富淳、関根孝司、五十嵐隆、関常司：腎型  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  cotransporter タンパクの変異と機能解

析：変異の差が生み出す臨床症状の多様性について、*発達腎研究会誌* 13: 22-24, 2005

五十嵐隆：腎性尿崩症、*臨床検査* 49: 97-99, 2005

五十嵐隆：注目される腎関連蛋白-1：megalin、腎と透析 58: 6-7, 2005

五十嵐隆：遺伝子異常による小児腎疾患の原因究明、*Nephrology frontier* 4: 35-40, 2005

五十嵐隆：ゲノミックスとプロテオミックス、腎と透析 58: 260-261, 2005

五十嵐隆：健康管理システムとして検診の現状—腎臓検診、*小児内科* 37: 428-432, 2005

五十嵐隆：Dent 病、*内科* 95: 1260, 2005

五十嵐隆：分子医学より見た水・電解質異常、*診断と治療* 93: 870-875, 2005

五十嵐隆：輸送体と尿管疾患、*BIO Clinica 腎疾患の展望* 20: 965—970, 2005

五十嵐隆：Chloride channel-5、腎と透析 59: 434-435, 2005

五十嵐隆：Kindey  $\text{Na}^+\text{/HCO}_3^-$  cotransporter (SLC4A4)、*生体の科学* 56: 442-443, 2005

五十嵐隆、飯島一誠、秦順一：小児科領域における腎疾患の現状と将来、*Human Science* 16: 4-12, 2005

五十嵐隆：そこが知りたい小児臨床検査のポイント、DNA 診断：遺伝性腎疾患、*小児内科増刊号* 37: 685-686, 2005

五十嵐隆：腎尿管性アシドーシス、*内分泌・糖尿病科* 21: 610-616, 2005

五十嵐隆：蛋白尿と血尿の発症機序：新しい central dogmas、*東京小児科医学会報* 24 (2): 46-49, 2005

五十嵐隆：尿管におけるタンパク再吸収、腎と透析 (臨時増刊号)：35-38, 2005

五十嵐隆：溶血性尿毒症症候群、p967、*今日の治療指針 2005*、医学書院、東京、2005

五十嵐隆：Dent 病、腎臓病：診断と治療の最前線、p45-48、浅野泰、下条文武、秋澤忠男編集、先端医療技術研究所、東京、2005

五十嵐隆：尿管におけるイオン・水のトランスポーターの異常、別冊・医学のあゆみ イオンチャンネル最前線 update、p296-301、倉智嘉久編集、医歯薬出版株式会社、東京、2005

五十嵐隆：遠位尿管性アシドーシス、成長曲線は語る、p212-213、藤枝憲二編集、診断と治療社、

東京、2005

五十嵐隆：IgA 腎症、小児疾患診療マニュアル、  
p373-375, 五十嵐隆編集、中外医学社、東京、2005

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
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。今年度は昨年度作成のプロトコールを実施に移した。現在 22 施設で倫理審査委員会で承認され、2 症例が登録された。また昨年度に引き続き、小児難治性腎疾患治療研究会のパイロットスタディの継続も行った。

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 (CS) 及び頻回のメチルプレドニン大量療法 (MPT) の報告が多く見られ、その有効性が注目されている。それらの報告及び都立清瀬小児病院での成績を参考に、小児難治性腎疾患研究会 (代表世話人本田雅敬) で多施設パイロット試験を立ち上げた (昨年度報告書)。

その結果

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。

4) 小児難治性腎疾患治療研究会のプロトコールではシクロスポリンの減量とプレドニゾロン中止が 1 年目で同時であり、再発例が多く、プレドニゾロンは 1 年 6 ヶ月の投与とした。

5) シクロスポリンは頻回再発も含めトラフではなく、2 時間値でモニタリングすることとした。以上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のランダム化比較試験のプロトコールを昨年度作成した。

B. 方法

2 多施設ランダム化比較試験のプロトコールの検討と実施。

C. 結果

1. 当研究班のプロトコール作成及びその実施

1. プロトコールの概要

詳細は別紙のプロトコールの研究実施計画書を昨年度のプロトコールを参考にして頂きたい。また今年度の報告での変更点は太字で加えた。

## 1) 課題名

ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験

## 2) 試験治療各群

CYA+PSL 群:シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(CYA+PSL 療法)を開始し、CYA+PSL 療法無効例にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。

MP+CYA+PSL 群:コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。

## 3) 目的

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を有する小児患者を対象に、CYA+PSL 療法を開始し無効例に MP+CYA+PSL 療法を行う場合と、MP+CYA+PSL 療法を開始する場合の有効性と安全性の比較検討を行い、研究グループ内での標準治療法の決定を行う。

## 4) 対象

### 適格基準

a) 以下のいずれをも満たす原発性ネフローゼ症候群と診断された患者

i) 尿蛋白/クレアチニン比 1.8 以上

ii) 血清アルブミン 2.5 g/dL 以下

b) ISKDC\*あるいはそれに準じた治療法が行われている患者

c) 登録直前に以下のいずれかを満たすステロイド抵抗性を示す患者

i) 4 週のプレドニゾロン連日投与においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者

ii) 4 週のプレドニゾロン連日投与において不完全寛解の場合、その後の 4 週のプレドニゾロン投与期間中に血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者

d) 登録前 8 週以内の腎生検で、微小糸球体変化、メサンギウム増殖、巣状分節性糸球体硬化のいずれかを示す患者

e) 登録時年齢が 1 歳以上 18 歳以下の患者

f) 説明同意文書による同意が患者の両親又は法的保護者から得られた患者

除外基準は別紙参照

## 5) 治療計画

登録された患者は CYA+PSL 群又は MP+CYA+PSL 群にランダムに割付け、2 年間

の試験治療を行う。2 年間の試験治療終了後 2 年間の追跡を行う。

a) CYA+PSL 療法を開始する。治療開始後、以下のいずれかを満たす CYA+PSL 療法無効例は、その時点から MP+CYA+PSL 療法に移行する。

i) 4 ヶ月間の CYA+PSL 療法においても血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示す患者

ii) CYA+PSL 療法にて寛解後の再発時にステロイド抵抗性を示す患者

b) MP+CYA+PSL 群:コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法(MP+CYA+PSL 療法)を行う。

## 6) 試験治療の用法及び用量

a) シクロスポリン投与計画:CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

シクロスポリン投与後 2 時間値の目標値

1-3 ヶ月目 600-700 ng/mL

4-12 ヶ月目 450-550 ng/mL

13-24 ヶ月目 300-400 ng/mL

25-27 ヶ月目 3 ヶ月以内に漸減中止

b) プレドニゾロン投与計画:CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

1-28 日目 1.0 mg/kg/日分 3 連日投与 (最大投与量 40 mg/日)

29 日目-18 ヶ月目 1.0 mg/kg/回隔日朝 1 回投与(最大投与量 40 mg/回)

19 ヶ月目 1 ヶ月以内に漸減中止

c) コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与計画:MP+CYA+PSL 療法のみ

試験治療開始後 1 週、2 週、5 週、9 週、13 週目にコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与を下記に従って各 1 クール行う。1 クールは 30 mg/kg/日 3 日間投与とする。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重により計算する。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム投与日はシクロスポリン、プレドニゾロンを休薬する。

d) 再発に対するプレドニゾロン投与計画(試験治療開始後 1-16 ヶ月): CYA+PSL 療法、MP+CYA+PSL 療法共通

試験治療開始後 1-16 ヶ月目の再発時には、プレドニゾロンは下記に従う。完全寛解例では、再発は試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上を 3 日間確認したものとする。不完全寛解例では、再発は血清アルブミン 2.5 g/dL 以下を示したものとする。

ただし、コハク酸メチルプレドニゾロンの次

クールが控えている場合は、再発と診断しても再発に対するプレドニゾロン投与計画は行わず、通常のプレドニゾロン投与計画に従って治療を続行する。

i) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで

(最大投与量 80 mg/日)

4 週間の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次投与量 2)3)へ漸減する。

ii) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)

3)1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 試験治療開始 18 ヶ月目まで継続

(最大投与量 40 mg/回)

e) 再発に対するプレドニゾロン投与計画(試験治療開始後 17-24 ヶ月):CYA+PSL 療法、MP+ CYA+PSL 療法共通

試験治療開始後 17-24 ヶ月目の再発時には、プレドニゾロンは下記に従う。

i) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで

(最大投与量 80 mg/日)

4 週の投与で尿蛋白陰性に至らない場合は順次 2)3)4)まで漸減する。

ii) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)

iii) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 40 mg/回)

iv) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

7) エンドポイント

1)有効性評価項目

主要評価項目:完全寛解導入率

副次的評価項目:不完全寛解導入率、完全寛解・不完全寛解・ネフローゼ状態・慢性腎不全割合、推定糸球体ろ過率、慢性腎不全発生までの期間、腎生存期間

2)安全性評価項目:腎生検組織障害発生割合、その他の有害事象発現割合

8) 目標症例数

90 症例(各群:45 症例)

9) 試験実施予定期間

症例登録予定期間:2005 年 4 月から 2009 年 3 月 4 年間

試験実施予定期間:2005 年 4 月から 2013 年 3 月 8 年間

II. プロトコール完成後の実施と検討

5 月 27 日が一施設目の倫理審査委員会の

審査が終了し、現在 22 施設が審査を通過した。患者登録は現在のところ 2 例である。

患者数が少なく、このプロトコールも小児難治性腎疾患治療研究会と同様に 4 週時点で血清アルブミン値が 2.5g/dl 以下としたので、症例はさらに少ないものとなっている。難治腎では 5 年で 32 例であったので年 6 例としてそれを上回る数の登録が必要である。

新規登録例でメチルプレドニゾロン使用中の再発例に対しての治療法が討議された。ステロイド過剰投与になること、及び次のソルメドロールで寛解する事が多いことより、再発時治療に「ただし、コハク酸メチルプレドニゾロンの次クールが控えている場合は、再発と診断しても再発に対するプレドニゾロン投与計画は行わず、治療を続行する」の一文を加えた。

D. 考察

パイロット試験の結果では予想より完全寛解率が高く、微小変化型へのシクロスポリン、巣状分節性糸球体硬化症へのシクロスポリン+MPT の効果は十分であった。今回初回腎生検で巣状分節性糸球体硬化症でもシクロスポリン単独でも効果が有るかの検討を行い、これでも十分な効果が有れば末期腎不全になる患者の減少及び安全で有効な標準治療が得られると思われる。

なおパイロット試験では中止あるいは減量後ステロイド感受性頻回再発が多く、その対策も必要である。

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. 今年度臨床試験を開始し、その結果 22 施設で倫理審査委員会を通過し、2 例の登録があった。また実施例の経過から一部のプロトコールの変更を行った。

F. 研究発表

松山健, 清水マリ子, 中條綾, 五月女友美子, 田中百合子, 池田昌弘, 本田雅敏  
ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を合併したコレステロールエステル移送蛋白欠損症の 5 歳女児例  
小児科臨床, 2005, 58: 377-380

中島泰志, 本田雅敏, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 後藤美和, 大迫豊, 仲田晴子, 石倉健司, 池田昌弘  
幼児における塩酸セベラマー使用経験



透析会誌, 2005, 38: 219-225

長谷川理, 本田雅敬, 池田昌弘

小児期MPGN type-I の過去30年間における臨床像の変化

日腎会誌, 2005, 47(2): 107-112

石倉健司, 池田昌弘, 田中百合子, 本田雅敬

全身エリテマトーデスー ループス腎炎の治療と管理  
小児科診療, 2005, 4: 651-659

本田雅敬, 矢田菜穂子

肉眼的血尿

臨床医薬, 2005, 21: 225-233

池田昌弘, 本田雅敬

小児における急性血液浄化療法の特殊性と問題点  
ICUとCCU(集中治療医学)別冊, 2005, 29: S73-S75

池田昌弘, 本田雅敬

小児敗血症に対するエンドトキシン吸着療法  
(PMX-DHP)の効果

ICUとCCU(集中治療医学)別冊, 2005, 29: S82-S84

本田雅敬

小児慢性腎不全患者の総合的治療システムの構築  
に関する研究

平成16年度厚生労働省科学研究費補助金:子ども  
家庭総合研究事業

「小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、管理・  
治療に関する研究」平成16年度研究報告書, 2005,  
3: 35-38

矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島  
一誠, 土屋正巳, 伊藤拓

特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロフォスフ  
アミドとコハク酸メチルブレドニゾロンナトリウムの適応  
外使用実態調査

日本小児科学会誌, 2005, 109: 775-779

水口雅, 幡谷浩史, 本田雅敬

[Case20] 発熱と痙攣重積を主訴に来院した5歳女児  
[Case21]血便を繰り返す4歳女児

medicina, 2005, 42(6): 1112-1117

石倉健司, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 浅沼宏,  
宍戸清一郎, 西村玄,

平本龍吾, 本田雅敬

小児腎移植の中枢神経合併症:Posterior Reversible  
Encephalopathy Syndrome (PRES)

日本小児腎不全学会雑誌, 2005, 25: 34-35

矢田菜穂子, 石倉健司, 若木均, 幡谷浩史, 池田昌  
弘, 伊藤陽一, 大橋靖雄,

本田雅敬

腹膜透析カテーテル挿入術後無透析期間のリーク発

生率に対する有効性の検討

日本小児腎不全学会雑誌, 2005, 25: 120-121

濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅  
敬

溶血性尿毒症症候群(HUS)の重症度とサイトカイン  
についての検討

日本小児腎不全学会雑誌, 2005, 25: 185-187

田中百合子, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬,  
佐々木聡

小児SLE患者60例における診断時の臨床症状につ  
いて

日腎会誌, 2005, 47(3): 351

本田雅敬

小児腎不全の治療

平成17年度透析従事者研修 日本腎臓財団, 2005:  
95-118

吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一  
誠, 大友義之, 池田昌弘,

和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ

小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン  
1.0版日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小  
児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員  
会」

小児会誌, 2005, 109: 1066-1075

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii  
S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y,  
Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K,  
Yoshikawa N.

Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in  
Japanese patients with congenital nephrotic  
syndrome.

Kidney Int. 2005 Apr;67(4):1248-55

Motoyama O, Hasegawa A, Honda M

A prospective trial of steroid withdrawal after renal  
transplantation treated with cyclosporine and  
mizoribine in children. Results obtained between  
1990 and 2003

Pediatric transplantation, 2005, 9: 232-238

Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K,  
Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M,  
Matsuo M

Cyclosporin A absorption profiles in children with  
nephrotic syndrome

Pediatr Nephrol, 2005, 20: 910-913

Hoshii S, Honda M.

CPD: Peritonitis, catheter-related problems and  
other complications

In Practical Pediatric Nephrology, An update of

current practices

Chiu M C and Yap HK eds, 2005: 273-279

Yosino A, Honda M, Kanegane H, Obata K, Matsukura H, Sakazume S, Katada Y, Miyawaki T, Ueda Y, Nagai T.

Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with X-linked

agammaglobulinemia(in printing)

Pediatric Nephrol, 2006, 21: 36-39

本田雅敬

先天性腎尿路奇形の早期発見のコツと落とし穴

腎不全診療のコツと落とし穴 浅野泰編, 中山書店, 東京, p61-63, 2005

本田雅敬

腎生検依頼書の書き方: 小児

腎生検病理診断標準化への指針, 榊東京医学社, 東京, p31-34, 2005

本田雅敬

小児腎臓病の食事

腎臓食品交換表 第7版補訂 中尾俊之編, 胃歯薬出版, 東京, p120-134, 2005

本田雅敬

小児における腎不全治療

透析看護 第2版 日本腎不全看護学会編, 医学書院, 東京, p129-137, 2005

幡谷浩史, 本田雅敬

O157 感染症

感染の理解と消毒・滅菌の看護へのいかしかた 富野康日己編, 医歯薬出版, 東京, p23-128, 2005

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
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

頻回再発型ネフローゼ症候群治療研究

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**

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全性に優れたネオオー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比較試験として、「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（JSKDC 03）」を開始した。本試験では対象を高値調節群と低値調節群の 2 群に分け、高値調節群では投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 600-700 ng/ml、7 ヶ月目からは C2 目標値を 450-550 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療とし、低値調節群では投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 450-550 ng/ml、7 ヶ月目からは C2 目標値を 300-400 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療とした。本試験のエンドポイントは、有効性評価項目として、無再発率を主要評価項目、頻回再発及びステロイド依存性・再発・無再発症例割合及び再発回数を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目として、腎生検組織障害発生割合及びその他の有害事象発現割合とした。なお、疾患活動性の高い症例も登録可能とするために、2005 年 12 月 11 日付けでプロトコル変更を行った。2006 年 2 月 1 日現在、全国 25 施設の IRB で承認され、12 症例が登録されている。

**A. 研究目的**

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全性に優れたネオオー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比較試験として、「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（JSKDC 03）」の研究実施計画書等を平成 16 年度末に完成した。本試験では対象を高値調節群と低値調節群の 2 群に分け、高値調節群では投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 600-700 ng/ml、7 ヶ月目からは C2 目標値を 450-550 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療とし、低値調節群では投与後 6 ヶ月は C2 目標値を 450-550 ng/ml、7 ヶ月目からは C2 目標値を 300-400 ng/ml で 18 ヶ月間（計 24 ヶ月間）治療とした。本試験のエンドポイントは、有効性評価項目として、無再発率を主要評価項目、頻回再発及びステロイド依

存性・再発・無再発症例割合及び再発回数を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目として、腎生検組織障害発生割合及びその他の有害事象発現割合とした。

平成 17 年度は、試験参加施設の倫理委員会（IRB）で本試験計画の承認を受け試験が開始された。しかし、試験開始後、試験開始時の研究実施計画書（JSKDC 03 研究実施計画書 1.1 版）の症例登録基準では、疾患活動性の高い症例の多くが登録できない可能性が明らかとなったため、プロトコル改正を行う必要が生じた。

**B. 研究方法**

試験参加施設の IRB 承認が得られしだい、日本臨床研究支援ユニットデータセンターに倫理委員会審査判定通知書等の書類を FAX することで、IRB 通過の確認を行った。IRB 通過を確認後、各施設に登録

用書類一式を電子メールで送付。

登録基準を満たす症例に対し、研究責任医師が説明文書を用いて臨床試験参加同意書を得た後、データセンターに FAX で症例登録を行った。データセンターでは登録内容を吟味した後、登録可能な症例を直ちに高値調節群あるいは低値調節群に振り分け、FAX で研究責任医師に割付け結果を報告した。研究責任医師は登録後 1 週間以内に割付けに従ってネオオールの投与を開始した。

試験開始後、当初のプロトコルでは、疾患活動性が高い症例の多く登録できない可能性が明らかとなり、プロトコル委員会のメンバーと議論を重ね、班会議での承認を経てプロトコル変更を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験プロトコルの内容の検討に際し、「臨床研究に関する倫理指針」に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に則って臨床試験を実施することとしている。

### C. 研究結果

#### IRB 通過および登録状況

2006 年 2 月 1 日現在、以下の 25 施設の IRB 通過が確認された。

- 大阪大学大学院医学系研究科小児科学
- 大阪府立母子保健総合医療センター腎・代謝科
- 鹿児島市立病院小児科
- 熊本大学医学部小児科
- 熊本中央病院小児科
- 神戸大学大学院医学系研究科小児科学
- 公立豊岡病院小児科・新生児科
- 公立福生病院小児科
- 国立成育医療センター腎臓科
- 国立病院機構千葉東病院小児科
- 埼玉県立小児医療センター腎臓科
- 東海大学医学部専門診療学系小児科
- 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小

児科

- 東京都立清瀬小児病院腎内科
- 東京都立八王子小児病院小児内科
- 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部小児医学分野
- 獨協医科大学病院小児科
- 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学
- 姫路赤十字病院小児科
- 兵庫県立こども病院腎臓内科
- 福岡市立こども病院・感染症センター腎疾患科
- 福岡赤十字病院小児科
- 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
- 和歌山県立医科大学小児科

なお、上記施設の IRB 通過日は最も早いものが 2005 年 5 月 27 日であり、大半は 2005 年 7-8 月以降であった。

2006 年 2 月 1 日現在、12 症例が登録された。詳細については、文末の 2005 年 10 月 28 日付け JSKDC03 モニタリング報告書を参照されたい。

#### プロトコル変更

頻回再発型ネフローゼ症候群のなかには、プレドニゾロン連日投与から隔日投与に変更して間もなく再発を繰り返す疾患活動性の高い一群（ステロイド依存性ネフローゼ症候群）が存在する。

現在の研究実施計画書では、

- |  |
|--|
| <p>0.5.1 試験開始直前の再発に対するプレドニゾロン投与計画：高値調節群、低値調節群共通<br/>プレドニゾロンは下記に従って投与方法 1) から順次投与方法 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重より計算する。</p> <p>1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 <u>試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで</u><br/>(最大投与量 80 mg/日)</p> <p>2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)</p> <p>3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投</p> |
|--|

与量 40 mg/回)

4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

と規定されているが、プレドニゾン連日投与の期間を下線のごとく「尿蛋白陰性 3 日間確認するまで」と限定すると、上記のような疾患活動性の高い症例では、シクロスポリン導入前あるいは導入直後に再発する可能性が極めて高く、実際には、ステロイド連日投与の期間を 28 日間程度としていることが多いために登録できない症例があるとの指摘が、試験開始後、複数の施設からあった。

そこで、上記のような症例を登録可能にするために、2005 年 11 月 6 日の平成 17 年度第一回班会議で議論した結果、下記の二重下線の記載を追加することとした。

0.5.1 試験開始直前の再発に対するプレドニゾン投与計画：高値調節群、低値調節群共通

プレドニゾンは下記に従って投与法 1) から順次投与法 4) まで漸減して中止する。薬剤投与量は身長をもとにした標準体重より計算する。

1) 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまで\*

(最大投与量 80 mg/日)

2) 2.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 80 mg/回)

3) 1.0 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間 (最大投与量 40 mg/回)

4) 0.5 mg/kg/回 隔日朝 1 回投与 14 日間終了後中止 (最大投与量 20 mg/回)

\* 2.0 mg/kg/日分 3 連日投与期間は、試験紙法で尿蛋白陰性 3 日間確認するまでを推奨する。ただし、2.0 mg/kg/日分 3 連日投与 28 日間以内の投与例も登録可能とする。

本プロトコル変更は 2005 年 12 月 11 日付けで試験参加施設に報告された。

文末に JSKDC 03 試験治療変更理由書及び研究実施計画書「JSKDC03 頻回再発型小児ネフローゼ症候群

を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験「1.2 版」を添付したので、参照されたい。

#### D. 考察

本年度は、25 の試験参加施設で IRB を通過させ、2006 年 2 月 1 日現在で 12 症例が登録された。実際には IRB 通過は大半の施設で 2005 年 7-8 月以降であり、実質的には現在まで IRB 通過から約 6 ヶ月が経過したにすぎないが、すでに 12 症例が登録されている。また、試験開始当初は、前述のごとく疾患活動性の高い症例の登録が困難であったが、プロトコル変更後にはそのような患者も登録できる状況となったことを考慮すると、今後はさらに症例登録が増加すると予測され、症例登録予定期間である 2009 年 3 月までには計画通りに各群 50 例、計 100 例の症例登録が可能と考えられる。

本試験を継続することにより、小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する C2 値モニタリングの標準治療法を決定でき、ガイドライン作成に有用な情報を提供できると確信する。

#### E. 結論

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有効で安全性に優れたネオオー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比較試験として、「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (JSKDC 03)」を開始した。

疾患活動性の高い症例も登録可能とするために、2005 年 12 月 11 日付けでプロトコル変更を行った。

2006 年 2 月 1 日現在、25 施設の IRB を通過し、12 症例が登録されている。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol, in press
- 2) Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. Pediatr Int, in press
- 3) Okada M, Fujimaru R, Morimoto M, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related condition. Pediatr Nephrol, in press
- 4) Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. Pediatr Int, in press
- 5) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? Pediatr Nephrol, 2005 Oct 25; [Epub ahead of print]
- 6) Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M: Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 20: 1660-1663, 2005
- 7) Inatomi J, Miyazaki O, Fujimaru R, Iijima K. Renovascular hypertension complicated with VATER association. Pediatr Nephrol 20:1174-1176, 2005
- 8) Nozu K, Iijima K, Sakaeda T, Okumura K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Honda M, Ikeda M, Matsuo M. Cyclosporine A Absorption Profiles in Children with Nephrotic Syndrome. Pediatr Nephrol 20:910-913, 2005
- 9) Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku Y, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4 and WT1 in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. Kidney Int 67:1248-1255, 2005
- 10) 亀井宏一、飯島一誠：【演習・小児外来】浮腫と乏尿を主訴として来院し、高度蛋白尿を指摘された3歳男児. Medicina 42: 508-511, 2005
- 11) 亀井宏一、飯島一誠：特集：合併症としての腎障害の診断と治療. 2次性腎障害の臨床的特徴. 小児科 46:1075-1081, 2005
- 12) 北村明子, 飯島一誠, 塚口裕康, 松永明, 椎原隆, 仲里仁史, 土井俊夫, 香美祥二: 腎糸球体と中枢神経障害を合併するGalloway-Mowat症候群類縁疾患の臨床表現型の多様性と疾患遺伝子検索のシミュレーション. 発達腎研究会誌13 :19-21, 2005
- 13) 矢田菜穂子, 本田雅敬, 大友義之, 服部元史, 飯島一誠, 土屋正巳, 伊藤拓, 日本小児腎臓病学会薬事委員会：特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. 日本小児科学会雑誌109: 775-779, 2005
- 14) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 中西浩一, 飯島一誠, 大友義之, 池田昌弘, 和田尚弘, 中村秀文, 佐古まゆみ, 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」:小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版.日本小児科学会雑誌 2005, 109: 1066-1075
- 15) 飯島一誠, 塚口裕康:【糸球体硬化 基本知

識と新知見】遺伝子異常に伴う糸球体硬化. 腎と透析 59: 124-128, 2005

16) 飯島一誠: 溶血性尿毒症症候群に対する血漿交換療法の是非. 日本医事新報 4242:92-94, 2005

17) 飯島一誠, 野津寛大: ネフローゼ症候群のすべて 糸球体透過性因子の最近の動向. 腎と透析 増刊号 59:72-76, 2005

18) 塚口裕康, 飯島一誠: ネフローゼ症候群のすべて ネフローゼ症候群の責任遺伝子の探索、研究方法と動向. 腎と透析 増刊号 59:82-89, 2005

19) 飯島一誠: ネフローゼ症候群のすべて シクロスポリン- 小児. 腎と透析 増刊号 59:628-632, 2005

20) 飯島一誠, 佐久間孝雄, 吉川徳茂: 泌尿・生殖器疾患. 看護のための最新医学講座 (日野原重明, 井村裕夫監修, 岩井郁子, 北村聖監修協力, 原寿郎編集), 第14巻 (第2版) 新生児・小児科疾患 第3章 どんな疾患があるのか, p 282-302 中山書店, 東京, 2005

21) 五十嵐隆, 飯島一誠, 秦順一: 小児領域における腎疾患の現状と将来. HUMAN SCIENCE 16: 4-12, 2005

22) 塚口裕康, 飯島一誠: 一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, 2006, p 74-80.

23) 稲富淳, 飯島一誠: Cyanotic nephropathy. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 中外医学社, 東京, 2006, p 86-88.

24) 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠: Bartter症候群の表現型, 遺伝子型の相関. “Annual Review 腎臓” (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), IX. 小児領域, 中外医学社, 東京, 2006, p 180-189.

22) 飯島一誠: 【小児の薬物療法とTDM】免疫

抑制薬. 小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください. 薬局57:51-55, 2006

## 2. 学会発表

1) Kitamura A, Iijima K, Hiramoto R, Tsukaguchi Y, Shono A, Xiaosong Q, Doi T, Kagami S: Implication of nephrin variants as a predisposing factor for proteinuria in a common “relapsing” form of nephrotic syndrome. Japan-Korea The 3rd Pediatric Nephrology Seminar, 2005, Tokyo

2) Kitamura A, Iijima K, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Choi Y, Cheong HI, Doi T, Kagami S: A New Clinical Entity of Fragile-Silt Membrane Nephrotic Syndrome in Which NPHS1 Variants Serve as a Predisposing Factor for Proteinuria. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

3) Iijima K, Okada M, Nozu K, Okuyama T: EYA1 and SIX1 Gene Mutations in Japanese Patients with Branchio-Oto-Renal (BOR) Syndrome and Related Diseases. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

4) Kamioka I, Nozu K, Fujita T, Satomura K, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: The National Survey of Typical Hemolytic Uremic Syndrome in Japan: The Analysis of the Risk Factors Predicted the Induction of Dialysis and the Development of Central Nerve System Disorders. American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia, USA

5) Fujita T, Kamioka I, Nozu K, Tanaka R, Nakanishi K, Iijima K, Ypshikawa N, Matsuo M: Long-Term Follow-up of Atypical Membranoproliferative Glomerulonephritis (Atypical MPGN): Are Steroids Indicated? American Society of Nephrology 2005 Annual Meeting, 2005, Philadelphia,

USA

6) Fujimaru R, Ueoka K, Iijima K: A Novel Method for Helping Evaluation of Lower Urinary Tract Function (LUTF) in Anuric Period. 9<sup>th</sup> Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2005, Beijing, China

7) 藤丸季可, 田崎英範, 鈴木輝明, 鈴木登士彦, 青木勝也, 淵本康史, 黒田達夫, 上岡克彦, 飯島一誠: 尿管皮膚瘻を作成し bladder cycling を行うことで腎移植前に膀胱機能回復が確認できた一症例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

8) 北村明子, 飯島一誠, 平本龍吾, 塚口裕康, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ネフリン変異体の蛋白尿発症感受性亢進因子としての新たな側面 -ネフリン変異により自然寛解・再燃型ネフローゼ症候群を呈した症例の分子病態解析- 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

9) 矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川来人, 大橋靖雄, 飯島一誠, 佐々木聡, 服部新三郎, 吉川徳茂, 本田雅敬: 頻回再発型ネフローゼ症候群におけるネオオラル AUC0-4hr のロジスティック回帰モデルによる再発率予測と食前投与 C2 目標値設定. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台.

10) 飯島一誠: 腎機能検査 up to date. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

11) 岡田美智代, 藤丸季可, 西野由紀, 守本倫子, 里村憲一, 郭義胤, 野津寛大, 奥山虎之, 飯島一誠: Braichio-oto-renal (BOR) 症候群及び関連病態の EYA1 遺伝子と SIX1 遺伝子解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

12) 北村明子, 塚口裕康, 丸山健一, 飯島一誠, 庄野朱美, 秦暁松, 土井俊夫, 香美祥二: ポドシン変異による腎病変は多様である: メサンギウム細胞増殖を呈した孤発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の分子病態解析. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

13) 野津寛大, 付学軍, 神岡一郎, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 郷司克己, 飯島一誠: Gene Scan を用いる

ことで遺伝子異常を発見できた3型バーター症候群の1例. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

14) 金子徹治, 矢田菜穂子, 飯島一誠, 五十嵐隆, 本田雅敬, 吉川徳茂, 大橋靖雄: 小児腎臓病を専門とする臨床医への質問紙表による調査結果に基づいた臨床試験の必要症例数設計. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

15) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) 24 例の長期予後に関する検討. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

16) 神岡一郎, 野津寛大, 藤田晃生, 吉矢邦彦, 里村憲一, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 全国調査における典型的溶血性尿毒症症候群の治療の検討. 第40回日本小児腎臓病学会学術集会, 2005, 仙台

17) 飯島一誠, 大塚泰史, 中山真紀子, 亀井宏一, 田崎英範, 鈴木輝明, 北村明子, 塚口裕康, 野津寛大, 付学軍, 松岡健太郎, 奥山虎之: ハプロタイプ解析と直接シーケンス法にて新たな PKHD1 遺伝子変異を同定した ARPKD の一例. 第27回日本小児腎不全学会, 2005, 箱根

18) 飯島一誠: 小児頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン療法. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

19) 飯島一誠, 岡田美智代, 藤丸季可, 里村憲一, 奥山虎之: EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with Branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related diseases. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

20) 稲富淳, 松岡健太郎, 藤丸季可, 鈴木輝明, 飯島一誠: Clinicopathologic analysis on the mechanisms of development and progression in cyanotic nephropathy. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜



21) 藤田晃生, 神岡一郎, 野津寛大, 田中亮二郎, 吉矢邦彦, 飯島一誠, 吉川徳茂, 松尾雅文: 当院における溶血性尿毒症症候群の臨床的検討. 第48回日本腎臓学会学術総会, 2005, 横浜

22) 飯島一誠: 小児難治性ネフローゼ症候群の治療法の開発. 第45回日本小児科学会佐賀地方会, 2005, 佐賀

厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）  
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

シクロスポリンの食前・食後投与における薬物体内動態

分担研究者 池田昌弘 都立清瀬小児病院腎内科医長

研究要旨

シクロスポリン投与量は、従来トラフレベルによって調節されていたが、近年成人腎移植領域ではAUC0-4や投与後2時間値(C2)モニタリングがより臨床効果や副作用と相関することが判明し、モニタリングの主流になりつつある。小児ネフローゼ症候群でも、同様にAUC0-4やC2モニタリングが有用な可能性があるが、小児ではシクロスポリン吸収にばらつきが多いことも報告されている。今回、小児ネフローゼ症候群患者において、シクロスポリン食前投与と食後投与における体内薬物動態を検討したところ、食前投与ではシクロスポリンの吸収遅延が解消され、ほとんどの症例で血中濃度のピーク値が投与1-2時間に集中することが判明した。シクロスポリンを食前投与にすることによって、小児ネフローゼ症候群患児においてもAUC0-4やC2モニタリングによる投与量調節が可能となると考えられた。

A. 研究目的

シクロスポリンの剤形がサンディミュンから、マイクロエマルジョン製剤であるネオーラルに変更されたことにより安定した薬剤暴露が可能となり従来のトラフレベルモニタリングが変わって、AUC0-4が注目されるようになった。

現在、成人臓器移植領域ではシクロスポリンの血中濃度モニタリング(TDM)として、AUC0-4がもっとも臨床効果や副作用と相関するとされている。しかし臨床の現場でAUC0-4を測定することは煩雑で患者の負担も大きく実際的ではない。そのためAUC0-4と最も相関の高いC2値(投与後2時間値)によるモニタリングが頻用されている。

腎移植同様にネフローゼ症候群においても治療効果や副作用の予測にシクロスポリンのAUC0-4やC2モニタリングが有用である可能性がある。

しかし小児ではシクロスポリンの吸収パターン(AP: Absorption profile)が、成人と大きく異なり、個人間および個体間でのばらつきが大きいことが報告されている。

一方、シクロスポリンの吸収は食事の影響をうけることが知られており、食前投与の方が食後投与時より安定したAPが得られる可能性がある。本研究では、よりよいシクロスポリン投与方法確立のために、シクロスポリンの食前投与および食後投与でのAPの差異を検討した。

B. 研究方法

2003年-2004年に、都立清瀬小児病院腎内科を受診しシクロスポリン(ネオーラル)を投与されている年齢15歳以下のステロイド感受性(10人)およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者(7人)計17名を対象とした。全例、トラフレ

ベルモニタリングによるシクロスポリン投与量の調節をおこなっている。ステロイド感受性ネフローゼ症候群では初期6ヶ月は80~100ng/ml、その後18ヶ月は60~80ng/ml、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では初期3ヶ月は120~150ng/ml、その後9ヶ月は80~100ng/ml、次の12ヶ月は60~80ng/mlのトラフ値を目標とした。

朝食30分前にネオオラルを内服し、内服直前(C0)、および1、2、3、4時間後(C1,C2,C3,C4)に採血をおこないAUC0-4を台形法で算出した。翌日は食直後に同量のシクロスポリン内服し同様にAUC0-4を求めた。

食前、食後データの統計解析はウィルコクソン符号付順位和検定を用いた。

### C. 研究結果

男12例女5例、年齢 $8.7 \pm 4.2$ 歳であった。

全例の食前および食後投与時の Absorption profile を図1に示す。

血中濃度のピークとなる時間(Tmax)は、食後投与では1時間6人、2時間8人、3時間1人、4時間2人と、3時間以降にピークのある late peak が3/17にみられたが、食前投与の場合は、1時間16人、2時間1人と全例が early peak となった。食前および食後投与時の AUC0-4,C2 および最高血中濃度 (Cmax) 表1に示す。

AUC0-4 および Cmax は食前投与で食後投与に比較し有意に増加した。トラフ値 (C0) は食前投与・食後投与で差異は認められなかった。

### D. 考察

現在、成人臓器移植領域ではシクロスポリンの血中濃度モニタリング (TDM) として、AUC0-4

や C2 モニタリングが主流になっている。

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群において、従来のトラフレベル (C0) モニタリングは AUC との相関は低く、腎毒性の発現の予測にはある程度有用であるが再発との相関は低いことがわかっている。腎移植同様にネフローゼ症候群においても治療効果や副作用の予測にシクロスポリンの AUC0-4 や C2 モニタリングが有用である可能性があるが、小児の場合、シクロスポリンの吸収パターンのはらつきが大きく、ピーク値が内服後3時間以降にくる late peak が多い。この場合 AUC0-4 は真の AP を反映していないと考えられ問題となる。

今回の検討で食後投与では、3時間以降にピークのある late peak が17例中3例にみられたが、食前投与の場合は、全例が early peak となり、17例中16例は Tmax が1時間に集中した。このことから、シクロスポリン内服を食後投与から食前投与に変更することにより安定した AP が得られ、AUC0-4 や C2 モニタリングが施行可能になると考えられた。

また食前投与では食後投与に比べ AUC0-4 および Cmax の上昇が認められ、食前投与のほうが臨床的にもより有効性が高く、医療経済学的にも優れている可能性が示唆された。

### E. 結論

シクロスポリン投与法を食後投与から食前投与に変更することにより、吸収遅延を解消でき、小児においても AUC0-4 や C2 モニタリングが施行可能となる。

図1：食後および食前投与時のネオオーラル Absorption Profile

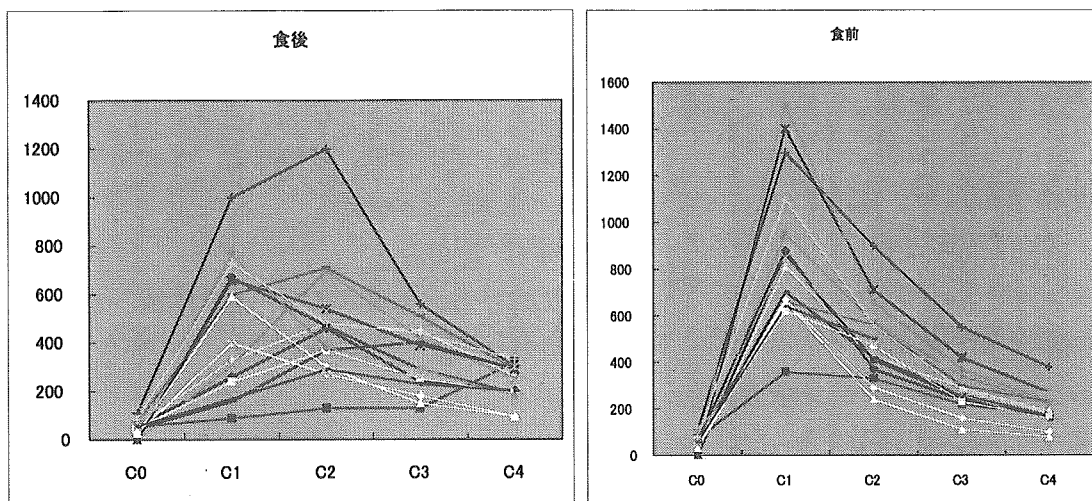


表1：食後および食前投与時の AUC<sub>0-4</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>max</sub> (平均±標準誤差)

	食後投与	食前投与	p 値
AUC 0-4 (ng·h/ml)	1393±138.7	1727±146.0	0.005
C <sub>2</sub> (ng/ml)	468.2±58.58	490.6±39.45	0.586
C <sub>max</sub> (ng/ml)	610.0±48.75	803.5±89.52	0.022