

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

池田昌弘, 本田雅敬

小児における急性血液浄化療法の特異性と問題点

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

池田昌弘

小児の HUS

腎と透析, 2005, 58: 760-764

池田昌弘

透析は一生つづけなければいけない!?

小児科臨床, 2005, 58: 937-938

池田昌弘, 和田尚弘

小児突発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療 (微小糸球体変化, 巣状分節性糸球体硬化, びまん性メサンギウム増殖)

日児誌, 2005, 109(8): 1066-1075

池田昌弘

小児多臓器不全に対する血漿交換+ステロイド療法

ー臨床的有効性と炎症性メディエータの推移ー

日本小児腎不全学会雑誌, 2005, 25: 130-131

池田昌弘

微小変化型ネフローゼ症候群ー小児の治療腎と透析, 2005, 59: 336-340

中島泰志, 本田雅敬, 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

幡谷浩史, 池田昌弘

ネフローゼ症候群

小児科, 2005, 46(9): 1404-1410

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

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, 本田雅敬

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リ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

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

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」  
日本小児科学会雑誌, 2005, 109: 1066-1075

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」  
日児腎誌, 2005, 18: 90-101

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」  
日腎会誌, 2005, 47: 790-803

若木均, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 中島泰志, 大迫豊, 本田雅敬  
新生児期から著明な高血圧を呈した Autosomal dominant polycystic kidney disease(ADPKD)の2例  
小児高血圧研究会誌, 2005, 13: 45-46

金本勝義, 池田昌弘  
腎臓の構造と働き  
小児看護, 2005, 28: 1770-1775

Sako M, Nakanishi K, Obana M, Yata N, Hoshii S, Takahashi S, Wada N, Takahashi Y, Kaku K, Satomura K, Ikeda M, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N  
Analysis of NPHS1, NPHS2, ACTN4, and WT1 in Japanese patients with congenital nephritic syndrome  
Kidney International, 2005, 67: 1248-1255

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

## 2. 学会発表

池田昌弘

腎移植

第40回日本小児腎臓病学会学術集会(教育講演),  
仙台, 2005年5月

池田昌弘, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬

重症インフルエンザ脳症に対するステロイド大量療法+血漿交換療法の効果  
第 50 回 (社) 日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2005 年 6 月

池田昌弘

小児ネフローゼ症候群の治療とキャリーオーバー症例の課題  
第 6 回東京腎炎・ネフローゼ研究会 (ワークショップ), 東京, 2005, 7 月

池田昌弘

『難治性ネフローゼ症候群と免疫抑制剤』  
広島小児腎疾患カンファレンス, 広島, 2005, 8 月

宍戸清一郎, 佐藤裕之, 進藤雅仁, 浅沼宏, 幡谷浩史, 池田昌弘  
小児慢性腎不全診療における pre-emptive 腎移植の意義を考える  
第 38 回日本臨床腎移植学会, 滋賀県大津, 2005 年 1 月

矢田菜穂子, 池田昌弘, 松川來, 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ーラル 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 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 金堀瑞穂, 永迫博信,  
仲田晴子, 本田雅敬  
頻回再発型ネフローゼ症候群に対する高用量 Mizoribine 療法の再発抑制効果と安全性

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

濱崎祐子, 永迫博信, 金堀瑞穂, 仲田晴子, 後藤美和, 石倉健司, 幡谷浩史,  
池田昌弘, 本田雅敬

シクロスポリン(CsA)で寛解したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における CsA 中止後の再発と CsA 感受性の変化  
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

中西浩一, 本田雅敬, 池田昌弘, 服部新三郎, 佐々木聡, 吉川徳茂,  
小児難治性腎疾患治療研究会

小児ステロイド感受性突発性ネフローゼ症候群 (SSNS) の長期予後  
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

佐古まゆみ, 中西浩一, 矢田菜穂子, 尾鼻美奈, 星井桜子, 和田尚弘, 里村憲一, 池田昌弘, 本田雅敬, 吉川徳茂

日本人先天性ネフローゼ症候群 12 例における CD2AP 遺伝子の検索  
第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月

幡谷浩史, 池田昌弘, 石倉健司, 濱崎祐子, 後藤美和, 金堀瑞穂, 仲田晴子,  
永迫博信, 本田雅敬, 中山哲夫, 酒井忠和, 長秀男, 三田村敬子

腎疾患におけるインフルエンザ HA ワクチンの有効性の検討

第 40 回日本小児腎臓病学会学術集会 (一般演題), 仙台, 2005 年 5 月  
金堀瑞穂, 仲田晴子, 後藤美和, 永迫博信, 濱崎

祐子, 石倉健司, 幡谷浩史,

金堀瑞穂、池田昌弘, 横山哲夫, 本田雅敬  
新生時期重症仮死による急性腎不全症例の長期  
予後の検討  
第40回日本小児腎臓病学会学術集会(一般演題),  
仙台, 2005年5月

田中百合子, 松山健, 仲田晴子, 金堀瑞穂, 永迫  
博信, 後藤美和, 濱崎祐子,  
石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬  
塩酸セベラマー(レナジェル®)の, 小児および  
若年腹膜透析患者に対する投与効果と副反応に  
ついて(続報)  
第40回日本小児腎臓病学会学術集会(一般演題),  
仙台, 2005年5月

仲田晴子, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎  
祐子, 永迫博信, 後藤美和,  
金堀瑞穂, 宍戸清一郎, 廣部誠一, 鎌形正一郎,  
土田聡子, 本田雅敬  
腎静脈の側副血行路温存が腎予後を決定したと  
考えられた後腹膜腫瘍の  
2乳児例  
第40回日本小児腎臓病学会学術集会(一般演題),  
仙台, 2005年5月

上牧勇, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘, 川村貞  
夫, 森川征彦, 緒方謙太郎,  
長谷川理, 本田雅敬  
低補体血症を伴わない膜性増殖性腎炎typeⅢの検  
討  
第40回日本小児腎臓病学会学術集会(一般演題),  
仙台, 2005年5月

石倉健司, 池田昌弘, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田  
雅敬

小児腹膜透析患者におけるリンクリアランスの  
検討

第48回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2005年6月

永迫博信, 幡谷浩史, 金堀瑞穂, 仲田晴子, 後藤  
美和, 濱崎祐子, 石倉健司,  
池田昌弘, 本田雅敬

腹膜透析カテーテル出口部消毒薬の変更に伴う  
出口部感染の変化

第48回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2005年6月

佐古まゆみ, 中西浩一, 矢田菜穂子, 尾鼻美奈,  
星井桜子, 和田尚弘,  
さとむら憲一, 池田昌弘, 本田雅敬, 吉川徳茂  
日本人先天性ネフローゼ症候群患者における  
CD2AP遺伝子の検索

第48回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2005年6月

後藤美和, 池田昌弘

「頻回再発型ネフローゼ症候群に対する高用量  
mizoribine療法の再発抑制効果と安全性」

「第1回IgA腎症カクテル療法研究会シンポジウ  
ム」, 東京, 2005, 7月

長谷川慶, 後藤美和, 永迫博信, 金堀瑞穂, 坂井  
智行, 金本勝義, 濱崎祐子,  
石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘

生後2ヶ月より維持血液透析を施行し生体腎移  
植へ至った無尿乳児の一例

第27回日本小児腎不全学会(一般演題), 箱根,  
2005, 9月

永迫博信, 幡谷浩史, 小松弘明, 池田昌弘, 深井  
善光

短期間に腎結石を生じた3小児例

第27回日本小児腎不全学会(一般演題), 箱根,  
2005, 9月

金本勝義, 石倉健司, 仲田晴子, 坂井智行, 長谷川慶, 永迫博信, 後藤美和,  
有安大典, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬  
従来報告のない WT1 遺伝子異常を呈した巣状分節性糸球体硬化症の 1 例  
第 27 回日本小児腎不全学会 (一般演題), 箱根, 2005, 9 月

本田雅敬, 上村治  
小児 PD 患者を大きくするコツを教えてください  
第 27 回日本小児腎不全学会 (一般演題), 箱根, 2005, 9 月

鈴木繁, 金堀瑞穂, 池田昌弘  
交叉性腎の 4 症例  
第 35 回日本腎臓学会東部学術大会 (ポスター25), 新潟, 2005, 10 月

石倉健司, 池田昌弘, 本田雅敬  
腎不全透析期の複合的障害児の実態  
第 19 回小児 PD 研究会(ワークショップ), 岡山, 2005, 10 月

若木均, 石原淳, 池田昌弘, 幡谷浩史, 本田雅敬  
軽度蛋白尿で発見された腎性高血圧の 1 例  
第 12 回小児高血圧研究会, 東京, 2005, 8 月

濱崎祐子, 永迫博信, 石倉健司, 幡谷浩史, 池田昌弘  
「ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療中に発症し、血漿交換にて救命したインフルエンザ脳症の 1 例-中枢神経障害に対するシクロスポリンの有効性ととともに-」  
第 25 回日本アフェレンス学会学術大会, 奈良県, 2005, 11 月

Ishikura K, Kamimaki I, Hamasaki Y, Hataya H, Ikeda M, Hiramoto R,  
Kawamura S, Morikawa Y, Honda M  
Ductal Plate Malformation of the Liver in Infantile Patients with ADPKD and ARPKD  
Pediatric dialysis symposium, 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology, Singapore, 2005, 6 月

Tanaka Y, Sasaki S, Yoshikawa N, Hattori S, Ishikura K, Ikeda M,  
Honda M  
Clinical and laboratory features at diagnosis in 60 Japanese children with systemic lupus erythematosus  
Pediatric dialysis symposium, 3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology, Singapore 26-30, 2005, 6 月

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

小児難治性腎疾患研究など多施設共同臨床試験における Web 症例登録システムの開発研究

分担研究者 川村 孝 京都大学保健管理センター教授

研究要旨

多施設共同比較試験での症例登録、介入方法割付けをインターネットを通じて行うための Web 症例登録・割付システムを、市販のソフトウェアを用いて開発した。コンピュータの画面上で必要事項を入力すると自動的に割付けを行い、電子メールや FAX で割付結果が各施設の研究者に送信されるものである。各施設から仮症例登録を行った後、主任研究者が病理標本の中央判定結果を後日追加入力して本登録を行うこともできる。入力情報のロジカルチェック、予期しない毒性などの急送報告、試験治療途中での担当医師の交代、試験進捗状況のリアルタイムな通知など種々の付加機能を利用して研究者の人的・経済的負担を軽減でき、小児難治性腎疾患に対する薬物療法をはじめ多種多様な臨床試験で使用可能である。

A. 研究目的

薬物療法の比較試験においては、仮説の検証に必要な症例数を一定期間内に集積するために、多施設共同研究体制の整備が不可欠である。多施設共同比較試験は必然的に中央管理による症例登録・割付体制を必要とする。治療法割付については、比較するアウトカムに影響する可能性のある因子の分布が群間で著しく偏らないようにするため層別化ブロックランダム法あるいは最小化法等の動的割付法など、コンピュータを使用した複雑な方法が通常用いられる。

理想的には、多施設共同研究体制の中にデータセンター部門を設置し、症例登録・割付業務をはじめ症例報告書（CRF）の収集・照会・再収集業務などを行うことが求められる。しかし十分な機能を持ったデータセンターの設立・維持には莫大な人的・経済的資源が必要であり、研究者主導のグループが決して潤沢とは言えない研究費でこうしたシステムを持つことは一般にはかなり困難である。

データセンター業務の中で CRF については、単に収集するだけでなくデータ不整合のチェック、

担当医師への照会・再収集など双方向の複雑な工程があるため多くの資源を必要とし、また試験毎の作業内容のカスタマイズも高度である。一方、症例登録・割付業務については試験毎のカスタマイズは比較的少なく済み、低額のコストでソフトウェア構築による自動化、いわゆる IT 化を行いやすい部分である。また従来の FAX・電話による症例登録方式では参加施設の勤務時間中ずっとデータセンターのスタッフが待機するといった高い人的負荷がかかるため、研究者主導の臨床試験体制整備における大きな障壁の一つとなっていた点でもある。

そうした背景を踏まえ、今回我々は、各施設の試験参加医師がインターネットを通じて Web 画面上から直接症例登録を行うことができ、適格条件のロジカルチェックや登録番号の発行、治療法割付結果の電子メール・FAX による通知、有害事象の急送報告などの機能を有するシステムを開発した。

B. 研究方法

症例登録システム作成に利用するコンピュー

タソフトは、データ入力の際のインターフェース構築が容易であること、登録・割付作業の自動化のスク립ティングが容易であることからファイルメーカーServer Advanced ver.7 を使用した。一昨年の本研究班の報告書に記載した動的割付ソフトウェアに改良を加え、ファイルメーカーに組み込まれているインスタント Web 機能を用いて Web 症例登録システムを構築した。なお症例登録後に電子メール・FAX により登録番号、治療法割付結果、薬剤用量ダブルチェックのための投与量計算結果などを自動通知する機能を付加するため、ファイルメーカー用アドインソフトならびに FAX ソフトを併用した。

Web サーバー用コンピュータは京都大学保健管理センター内に設置した。

(倫理面への配慮)

各施設からの Web 入力にあたり、症例の同定に使用する情報の中で患者イニシャル、ID 番号については空欄でも登録可とし、また各施設内で症例同定に使用している記号がある場合はその入力を受け付けられるようにした。Web 症例登録システムに入る際のアカウント、パスワードは参加施設毎に発行し、それをシステム側で自動的に参照することにより、各施設の医師が参照できるのは自施設から登録された症例の情報だけに制限した。

また各参加施設のコンピュータと症例登録システムのサーバーコンピュータ間の通信は SSL を用いて暗号化し、通信内容を第三者が参照できないようにするなど、個人情報の保護に配慮した。

### C. 研究結果

Web 症例登録システムへの接続時には、試験参加医師はインターネットに接続可能な各施設内のコンピュータにおいて Internet Explorer など既存のブラウザソフトを起動し、あらかじめ当方より送った電子メールにある URL リンクをクリックして自動的にアカウント・パスワード入力画面へ移行し、あらかじめ通知されたアカウント・パ

スワードを入力して Web 症例登録システムへ入るよう設計した。

症例の新規登録時には担当医名、患者イニシャルや ID 番号などの症例同定情報(オプション)、性別・年齢・その他割付調整因子の情報を試験参加医師が入力し、画面上のスク립トボタンを押すと Web 画面上に治療法割付結果が表示され、自動的に割付結果通知電子メール・FAX が症例登録を行った試験参加医師ならびに主任研究者宛に送信されるよう設計した。入力情報が正しくない場合はロジカルチェックにより必要箇所の訂正を求めるコメントが表示され、治療法割付は行われない。なお入力情報に身長・体重、クレアチニン値などの項目を設けることで初回の薬剤投与量を計算して治療法割付結果とともに通知し、投与量のダブルチェックに利用することもできる。

使用できる割付アルゴリズムについては、単純無作為割付やブロックランダム法はもちろん、背景因子の分布を群間で均衡させるための層別化ブロックランダム法や最小化法等の動的割付法など、多様な方法が可能である。割付アルゴリズムが正常に機能しているかどうかシステム管理者が随時チェックできるよう、各症例登録時点における最小化スコア、施設内差などの履歴を記録できるようにした。

施設名については、参加施設毎に発行されたアカウント、パスワードをシステム側で参照するため入力不要であり、またその情報を利用して各施設の試験参加医師が閲覧できる情報を制限し、自施設から登録された症例の情報は担当医師本人でなくても参照できるものの、他施設から登録された症例の情報は登録番号も含め一切参照できないよう制限した。

試験治療において治療関連死が疑われる症例、予期しない毒性などの出現によりたとえば 24 時間以内に担当医師より主任研究者に急送報告を行わなければならない場合には、Web 症例登録システムで対象症例を選択して急送報告画面を表示し、急送報告内容を入力して画面上のスク립

トボタンを押すことで送信日時がタイムスタンプされた急送報告メールが主任研究者ならびに対象症例の担当医師宛に送付され、記録が残るようにした。

また臨床試験は一般に長期間にわたるため途中で担当医師が交代する場合も多く、データの収集に支障をきたすことがよくみられる。本システムでは担当医が交代する際に各施設において新しい担当医の氏名ならびに電子メールアドレスを直接入力してもらって新旧の担当医師に自動送信メールで交代の事実を通知し、担当医師の引き継ぎがスムーズに行われるよう配慮した。なお担当医師が交代となってもその情報が入力されなかった場合、システム上ではあくまでその時点で登録されている医師に対してデータ入力などの督促が行われる。

当該試験の主任研究者の下に設置される研究事務局に対しては、試験参加施設とは別にアカウント・パスワードを発行して研究事務局専用の画面を用意することができる。Web による登録方式になじめない研究者に対しては研究事務局が従来の FAX による登録を受け付け、研究事務局用画面から当該参加施設の画面へ移行して代理で Web 症例登録を行うことができる。これは研究事務局が当該参加施設のアカウント・パスワードを知らなくても可能である。その他、各施設において仮登録が行われた症例について、中央判定のため送付された病理標本の判定結果を研究事務局画面より入力し、本登録の可否を判定して自動的に適切な処理を行う機能をもたせることもできる。

なお、試験の進捗状況の監視については、一定期間（たとえば1か月間）症例登録がなかった場合に本システムより各参加施設の研究者に対して症例登録をリマインドする電子メールを自動的に送付することができる。電子メール内容には一番最近の症例登録の日付、これまでの登録済み全症例数、予定集積症例数を記載する他、参加施設別に登録症例数を計算して登録症例数順に一覧表示することができる。研究事務局が、班会議前などの任意の時点において上述の専用画面か

ら進捗状況を電子メールで入手し、適宜加工を行った後に試験参加医師全員に転送通知するのも有用な利用法と思われる。

#### D. 考察

今回作成した Web 症例登録・割付システムは市販のソフトをベースに独力で構築したものである。どのようなシステムであれ臨床試験毎にカスタマイズを行わなければならないが、ここに述べた機能であれば当方で最小限のカスタマイズを行うことによりきわめて合理的な対価で提供可能である。通信に使用するポートは HTTPS に必要なもののみで、各参加施設のファイアーウォール内に設置されているコンピュータであってもインターネットへ接続できる環境であれば殆ど全ての場合で本システムを利用することが可能である。多施設共同研究を考慮して他施設からの入力情報は一切見られないようにした。Macintosh では画面のレイアウトがやや乱れるものの、機能的には Windows と Macintosh のいずれでも使用可能であり、Macintosh が多く使用される医療者特有の環境にも対応可能である。

治療関連死疑い例や予期しない毒性などの出現に対して速やかな対応を求められる急送報告に関して、その仕組みがきちんと準備されているかどうかはそのグループの臨床試験体制の品質を判断する上できわめて分かりやすい指標であり、外部評価の際の基本的なポイントの一つである。本システムでは担当医師が必要情報を一度入力するだけで、送信日時がタイムスタンプされた電子メールを必要な宛先へ自動送信して報告記録を残すことができる。複数の連絡先の電話・FAX 番号や電子メールアドレスを調べあげて個別に連絡するといった煩雑な作業を避けることにより、急送報告のコンプライアンスや連絡もれを防ぐ効果が期待できる。

本システムの不十分な点としては、現時点では登録済み症例について担当医師に対し電子メールで治療結果などの追加情報を入力するよう依頼する場合、電子メール中の URL をクリックした



のち入力画面を表示するまでに数段階の画面選択を要することがある。URL クリックで入力画面を直接表示するには電子メール作成時に新たに入力用アカウント・パスワードを発行することで理屈上は解決可能と思われるが、システムが複雑になると予想される。なお今回述べたものと同様の機能を持つ Web 症例登録システムを、医療情報処理に適したデータベース Cache を用いて構築するよう外部に発注しており、そこでは電子メール中の URL をクリックして入力画面を直接表示できる予定である。その他の機能として CRF の初回入力機能を持たせることも可能ではあるが、やはり試験毎のカスタマイズの程度が高くなることで個別試験用のシステム作成コスト上昇につながり、どこで釣り合いをとる必要が出てくる。

本システムは現在、別の肺がん化学療法グループの第二相試験における症例登録で実際に使用しており、第一相試験での利用も今後予定されて

いる。川村まで電子メール <[kawax@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:kawax@kuhp.kyoto-u.ac.jp)>等で連絡すれば、本システムを試用可能である。

#### E. 結論

小児難治性腎疾患を初めとする多施設共同臨床試験で使用できる Web 症例登録・割付システムを作成した。各参加施設内のコンピュータから接続でき、種々の付加機能を利用して研究者の人的・経済的負担を軽減することが可能である。なお本研究は京都大学保健管理センター・安藤昌彦講師と共同で実施した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

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

薬剤の用量と安全性の検討

分担研究者 中村 秀文 国立成育医療センター治験管理室長  
研究協力者 大橋 靖雄 東京大学大学院医学研究科教授

研究要旨

今年度は、セントラルモニタリングによる進捗状況管理と問題点の抽出、必要な対応のアドバイスを、大橋及び日本臨床研究支援ユニットと協力して行った。各試験において、組み入れ基準、除外基準、中止基準などの妥当性などについて検討が行われ、必要な修正が加えられた。当初遅れていた症例登録のスピードも、IgA 腎症及び頻回再発型ネフローゼの臨床試験については、全体班会議後は確実に上がり、予定期間での終了が可能な登録スピードとなった。学会誌での広告・臨床試験の周知・啓発を実施しさらに症例登録を進め、またエビデンスを作るための臨床試験についての啓発も行っている。本研究班により、3つの質の高い臨床試験に実施が実現したのみならず、小児腎臓病領域全体の臨床試験に関する意識も根本的に変わった。今後順調に進行すれば、臨床試験が終了する2008年以降にその結果を一流紙に投稿することが可能であろう。

キーワード：薬物動態、データマネジメント、生物統計

A. 研究目的

2004 年末から各施設での倫理委員会あるいはそれに相当する委員会で本研究の3件のプロトコルについて審査が行われた後、試験が開始された。臨床試験が進行中であるために、最終的な用量と安全性の検討はできなかったが、適切な品質管理を行い質の高い結果を出すために、データマネージャーや統計家と連携し3臨床試験の進捗状況管理、問題点への対応を行い、また必要なプロトコル改訂にアドバイスを行った。

B. 研究方法

データマネジメントセンターでは2005年1月から毎月1回のモニタリングレポートを発行しているが、モニタリングレポートの内容から、進捗状況を把握すると同時に、臨床試験の実施上の問題点を抽出した。特に進捗の遅れが見られたために、主任研究者に各施設への調査実施を依頼し、その結果も踏まえて、2005年11月6日に実施された全体班会議にて、各施設か

らの意見聴取を行い、問題点の整理、解決策の検討を行い、必要な対応を主任研究者に進言した。

インフラ整備については、日本臨床研究支援ユニット等と連携し、セントラルモニタリングを継続した。

(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している。有害事象報告などにも十分に配慮し、被験者保護に努めている。

C. 研究結果

巣状メサングウム増殖小児IgA腎症を対象とした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 (JSKDC 01) においては、2005年1月から2006年12月までの2年間の症例登録期間を予定、主要評価項目は尿蛋白陰性化率で、目標症例数は各群55

例である。

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+プレドニゾン併用療法とシクロスポリン+プレドニゾン+メチルプレドニゾンパルス併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (JSKDC 02) においては、2005年4月から2009年3月までの4年間の症例登録期間を予定、主要評価項目は完全寛解導入率で、目標症例数は各群45例である。

頻回再発型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 (C2) 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) においては、2005年4月から2009年3月までの4年間の症例登録期間を設定、主要評価項目は無再発期間で、目標症例数は各群50例である。

2005年5月13日及び6月23日に主任・分担研究者による会議を行い、進捗状況や問題点の評価を行った。その結果、1)倫理委員会での承認が遅れている施設も多いこと、2)登録症例数が少ないことが明らかとなった。倫理委員会での承認については各施設への催促を行うこととした。また登録症例数が少ないことについては、臨床試験開始から数ヶ月しかたっていないためにまだ進行が遅れていると評価するには早すぎる、また例年夏休み中に腎生検が多く行われるために7月から9月にかけて多くの症例が登録される可能性があること等が指摘されたため、夏休み明けまで状況を観察することとした。

今年度が研究班の3年目であることを踏まえて、倫理委員会での審議状況と、遅れている場合その理由、また登録症例が遅れていることに、何かプロトコル上あるいは運営上の問題点がないか (プロトコルの組み入れ除外基準に問題がないか等) を調査することを主任研究者に進言し、アンケート調査が実施された。

施設の実施医師を集めた全体班会議は、夏休み以後の状況が把握され、また調査結果が集計された後に、2005年11月6日に行われた。この際には「研究成果を出さねば、今後小児腎臓病領域の臨床研究には研究費が投下され難くなること」、そうすると「世界レベルの臨床研究が出来なくなることを」を参加者に理解いただき、遅れている臨床試験を軌道に乗せるためにどう

したらよいか、また各施設で問題点はないか等について検討が行われた。以下に全体班会議での検討及び決定事項を示す。

JSKDC01については28施設中26施設で倫理委員会承認、登録症例数7症例であった。他の2試験でも同様であるが、積極的な施設では比較的倫理委員会承認が早く、2004年12月から2005年3月までに17施設で承認、それら施設では他の2試験の承認も比較的早かった。全体班会議において倫理委員会での承認が遅れている施設に対して、特に問題点や要望がないかの確認をしたが、特別の指摘はなかった。登録不可の理由は適格基準に抵触が8例、除外基準に抵触が11例であった。適格基準のうち3)登録時早朝尿蛋白/クレアチニン比0.2以上を示す患者に抵触した例が5例あったが、この適格基準の設定は妥当であるため変更はしない旨が確認された。除外基準については、試験開始前に他院でアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬の投与を開始してから紹介されている症例が5例あることが明らかとなった。このような前治療による登録数減少を予防するために、本臨床試験の実施についての広告を学会誌に掲載し、治療開始前に患者を紹介いただくこと、また参加希望施設を積極的に募集することが決定された。さらに試験中止基準の解釈等についても質疑が成され、全体の認識の統一が行われた。

一部症例では組織所見により施設医師の判断でステロイドの適応との判断等がされていることも明らかとなったために、組織学的判断・治療方針決定について疑問がある場合、個々に判断せずに研究代表者に確認するべきであることが確認された。その他、よく出ると想定される質問についてQ&Aが作成され、全施設へ配布された。

JSKDC02については28施設中16施設でIRB承認、登録症例2症例と少なかった。その理由の一つとしてすでにシクロスポリンなどの治療を受けてから紹介されてくる患者が多いことなどが問題とされ、JSKDC01と同じく、本臨床試験の実施についての広告を学会誌に掲載すること、また近隣の病院に臨床試験実施中であることを周知し、症例の紹介をお願いすると同時に、全国的に小児科でもエビデンスを創出す

るための臨床試験を実施するのだという雰囲気作りをすることが決定された。

JSKDC03 については17施設でIRB承認、登録症例6例であった。この試験では、シクロスポリンの血中濃度値による投与量設定が鍵となることから、採血時期、投与量調節の方法等について多くの質疑が成され、その結果がQ&Aに反映された。また正確な採血時間を期すための院内での工夫などについての意見も出された。さらに、飯島より、試験開始直前の再発に対するプレドニゾン投与計画について、「尿蛋白陰性を3日間確認する」までから、「最大28日間投与」可能に変更する変更案が提示され、本来入れるべきである患者の一部であると考えられるか、あまり重症例が入るとデータに偏りが出ないか、等変更の妥当性について充分検討が成された上で、変更が決定された。医学的妥当性について飯島が説明文書を付した上で、各施設の倫理審査に図られることとなった(飯島の分担報告書参照)。

上記3試験の何れでも、臨床試験の中止を検討せねばならないような新たな安全性の懸念はなく概ね順調に臨床試験は進行しているが、症例報告書の回収時期が来ていないため、進捗についての詳細はまだ明らかになっていない。今後の継続したモニタリングが重要である。

全体班会議を境に、JSKDC01及び03については、症例登録数が明らかに増加をはじめており、その後順調に登録は進んでいる。JSKDC01については、学会誌広告等による臨床試験の周知と啓発の成果を期待している。

#### D. 考察

有効性の評価は現時点では不可能であるが、今のところ重大な有害事象の報告もなく、順調に3試験は進行している。セントラルモニタリングとその結果を踏まえた全体班会議での討論の成果は、その後2試験での登録症例数の増加から見ても明らかであるといえよう。Q&Aの施設への配布は、プロトコルの理解を均一にするのみならず、一般的な治療の均霑化にも有用であると考えられた。

小児腎領域は、小児科領域の中でも臨床試験が盛ん

な領域であり、これまでも国際的ジャーナルにその成果が発表されている。今回の試験ではさらにプロトコルや品質管理のレベルが上がっていることから、国際的一流ジャーナルに投稿可能な質のものとなることを期待している。

本研究で行ってきた、インターアクティブなプロトコル作成と体制整備の活動は、同時に小児腎領域の先生方への、臨床試験立案についての考え方や臨床試験体制整備のあり方についての啓発となっていることを今年度の全体班会議での議論を通して感じた。この3年間で小児腎臓病領域全体の臨床試験に対する意識は格段に向上しており、他の領域をリードするまでになったことを嬉しく感じている。

#### E. 結論

3臨床試験について、セントラルモニタリングとその結果を踏まえた検討会等を通して、品質管理を行った。当初遅れていた症例登録も、全体班会議後に上向いており、少なくとも2試験については予定期間に何とか終了できそうである。本研究班により、3つの質の高い臨床試験に実施が実現したのみならず、小児腎臓病領域における臨床試験に関する意識を根本的に変え、EBMに関して世界のリーダーシップを取れるべき体制整備が行われたと信じている。今後もこの体制が維持され、3試験の結果が国際的一流ジャーナルへ投稿されることを期待している。

#### F. 研究危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表等

- 中村秀文: 医師主導の治験による小児への適応拡大. 月刊薬事, 47(7): 1149-1154, 2005.
- 中村秀文, 藤村正哲: 特集 動き出した小児薬物治療の適正化 薬の知識, 57(1): 1-13, 2006.
- 中村秀文, 清水裕子: 小児患者に対する倫理的配慮とインフォームド・アセント. GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施の基準 第3版. じほう pp79-90, 2005年7月.

## 2. 学会発表等

- Hidefumi Nakamura: The development of a clinical research network for medicines for children in Japan. EFGCP Annual Conference. Brussels 2005.1.26.
- Hidefumi Nakamura: The International Scene. The Japanese experience. Pediatric Clinical Pharmacology –Challenges & Opportunities. 2nd Canadian Therapeutics Congress. Vancouver, 2005.4.14.
- 中村秀文: 海外における取り組みの現状、第108回日本小児科学会学術集会シンポジウム「小児医薬品のオフラベル問題-現状と解決への道」東京。2005年4月23日。
- 中村秀文: 研究結果を臨床応用するために-適切な臨床試験の重要性について-。第40回日本小児腎臓病学会学術集会ワークショップ「病巣感染と小児腎疾患」、仙台。2005年5月12日。
- 中村秀文: 小児薬物療法の問題点と解決の方策。製薬協・医薬品評価委員会 第30回PMS部会総会、東京。2005年5月20日。
- 中村秀文: こどもの治験と臨床試験-適応外使用の解決と小児医療の改善のために-。第106回熊本小児科学会特別講演、熊本。2005年6月12日。
- Hidefumi Nakamura: The Development of a Clinical Research Framework for Children's Medicines in Japan. 41<sup>st</sup> Drug Information Association Annual Meeting. Washington DC, 2005.6.29.
- 中村秀文: 小児薬物療法の現状と将来展望。第24回城南地区薬剤師セミナー特別講演、東京。2005年7月9日。
- 中村秀文: 適応外使用解決、小児治験・安全性情報収集の推進と非臨床試験。第45回日本先天異常学会学術集会シンポジウム3「小児医薬品開発のための安全性評価」、東京。2005年7月16日。
- 中村秀文: 小児の未承認薬・適応外使用問題解決の進捗状況と問題点 - 分科会の取り組みと具体的事例を踏まえて。第32回日本小児臨床薬理学会・ランチョンセミナー2、東京。2005年10月22日。
- 中村秀文: 小児薬物療法改善に向けての具体的な方向性と活動方針。厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16-医薬-001)」(主任研究者: 松田一郎) 普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」I。小児薬物療法の充実に向け関係者の密接な連携を目指して。2005年12月9日。
- 中村秀文: クエン酸フェンタニル - 治験開始後の状況と問題点を中心に -。厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究 (H16-医薬-001)」(主任研究者: 松田一郎) 普及啓発事業「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」II。医師主導治験への取り組み、これまでの進展と企業側の対応、東京。2005年12月9日。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	日本腎臓学会誌	47	790-803	2005
吉川徳茂	難治性ネフローゼ症候群治療の進歩：小児頻回再発型ネフローゼ症候群	HUMAN SCIENCE	16	23-27	2005
吉川徳茂	IgA腎症に対するEBMに基づいた治療法の開発	先端医療シリーズ	34	283-286	2005
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
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
池田昌弘	微小変化型ネフローゼ症候群 - 小児の治療	腎と透析	59	336-340	2005
中村秀文	医師主導の治験による小児への適応拡大	薬事	47	1149-1154	2005

# 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」

委員長：吉川徳茂(和歌山県立医科大学小児科)

副委員長：本田雅敬(都立八王子小児病院)

委員：

I. ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療：

関根孝司(東京大学医学部小児科)

中西浩一(和歌山県立医科大学小児科)

II. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療：

飯島一誠(国立成育医療センター腎臓科)

大友義之(埼玉県立小児医療センター腎臓科)

III. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療(微小糸球体変化, 巣状分節性糸球体硬化,

びまん性メサンギウム増殖)：

池田昌弘(清瀬小児病院腎臓内科)

和田尚弘(静岡県立こども病院腎臓内科)

アドバイザー：中村秀文(国立成育医療センター)

事務局：佐古まゆみ(和歌山県立医科大学小児科)

## はじめに

ネフローゼ症候群は糸球体基底膜障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症する<sup>1)</sup>。わが国では1年間に約1,300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第一選択薬は経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約80%が寛解に至る(ステロイド感受性ネフローゼ症候群)<sup>2)</sup>。しかし80%は再発を起こし<sup>3)</sup>、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する<sup>4)</sup>。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全などの副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。ステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。

日本小児腎臓病学会では、小児特発性ネフローゼ症候群の薬物治療に関して、適切な判断や決断を支援し適切な医療の提供に役立つことを目的に、治療指針を作成した。まず初めに、実際に行われている診療の現状を把握



し疑問点を明確にするために、現時点で施行されている治療方法を評議員にアンケート調査した。

ガイドライン作成にあたり、現在、国際的に標準的な方法とされている evidence-based medicine の手順に則って作成し、エビデンスを明示しないコンセンサスに基づく方法はできる限り採用しないことを基本原則とした。しかし、実際には十分なエビデンスが存在するとは言えず、まずは実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない、すなわちコンセンサスに基づく内容も選択せざるを得なかった。

以上の内容を踏まえ、今回の診療指針では以下の事項に留意し作成した。

- 1) 実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない(コンセンサスが得られる)。
- 2) エビデンスに基づく。
- 3) 多面的に考慮されている(治療効果のみを優先するのではなく、副作用や病型分類に役立つなどの側面も考慮する)。

治療指針はあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではない。これを実際に臨床の現場でどのように患者に用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者の意向や価値観を考慮して判断する必要がある。今回の指針は恒久的なものではなく、暫定的なものであり、新たなエビデンスにより改訂していく方針である。

## 文 献

1. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome : Its incidence and implications for the community. Am J Dis Child 1968 ; 116 : 623-632.
2. Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982 ; 57 : 544-548.
3. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CMJ. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome : report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997 ; 8 : 769-776.
4. Anonymous. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 1982 ; 306 : 451-454.

## これまでの経過

- 2005年1月25日 委員会発足
- 2005年2月11日 第1回委員会(大阪)
- 2005年3月1日 評議員にアンケート調査実施
- 2005年4月25日 第2回委員会(東京)
- 2005年5月5日 ガイドライン案0.9版作成
- 2005年5月5日 評議員にガイドライン案発表。その後評議員の意見を参考に改訂
- 2005年5月13日 小児腎臓病学会にてガイドライン案0.9.1版発表(仙台)、その後会員の意見を参考に改訂
- 2005年5月31日 ガイドライン1.0版完成
- 2005年6月 小児腎臓病学会ホームページにガイドライン1.0版掲載

## I. ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療

### 定義

- 1) ネフローゼ症候群：高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40 mg/hr/m<sup>2</sup> 以上) + 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dl 以下)
- 2) ステロイド感受性ネフローゼ症候群：プレドニゾン連日投与 4 週間以内に寛解に至るもの
- 3) 再発：寛解後尿蛋白 40 mg/hr/m<sup>2</sup> 以上, あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dl 以上を 3 日間示すもの

### 治療指針

#### 初発時の治療

##### プレドニゾン

- (1) 60 mg/m<sup>2</sup>/日(約 2.0 mg/kg 標準体重/日)分 3 連日投与 4 週間(最大 80 mg/日)
  - (2) 40 mg/m<sup>2</sup>/日(約 1.3 mg/kg 標準体重/回)隔日朝 1 回投与 4 週間(最大 80 mg/回)
- ただし, (2)の減量方法に関しては, 主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。

(注 1, 2, 3, 4)

#### 再発時の治療

##### プレドニゾン (A)または(B)を選択

##### (A)

- (1) 60 mg/m<sup>2</sup>/日(約 200 mg/kg 標準体重/日)分 3 尿蛋白消失確認後 3 日まで(最大 80 mg)
- (2) 40 mg/m<sup>2</sup>/日(約 1.3 mg/kg 標準体重/回)隔日朝 1 回投与 4 週間(最大 80 mg/回)

##### (B)

- (1) 60 mg/m<sup>2</sup>/日(約 2.0 mg/kg 標準体重/日)分 3 連日投与 尿蛋白消失確認後 3 日まで~4 週(最大 80 mg/日)
- (2) 60 mg/m<sup>2</sup>/日(約 2.0 mg/kg 標準体重/回)隔日朝 1 回投与 2 週間(最大 80 mg/回)
- (3) 30 mg/m<sup>2</sup>/日(約 1.0 mg/kg 標準体重/回)隔日朝 1 回投与 2 週間(最大 40 mg/回)
- (4) 15 mg/m<sup>2</sup>/日(約 0.5 mg/kg 標準体重/回)隔日朝 1 回投与 2 週間(最大 20 mg/回)

ただし, (2)以下の減量方法に関しては, 主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。長期漸減療法も適宜選択する。(注 5, 6)

注 1: 持続性血尿, 高血圧, 腎機能低下, 低補体血症を伴う, 発症が生後 6 カ月以内など, 微小変化型以外の病型が疑われる場合, プレドニゾン投与開始前に腎生検を施行する。

注 2: 上記 8 週と 12 週投与(連日 6 週, 隔日 6 週)を比較し, 12 週投与のほうが以後の再発が少ないという報告があり, 両者の有害事象に明らかな差はないと述べている。しかし, スタディそのものが両者における有害事象を検出するようにデザインされているとは言えない。

注3：コクランレビューの結論では、初発治療に関して、プレドニゾン4週連日投与後6カ月間の隔日投与を行うと再発を減らすことができると述べているが、長期隔日投与において骨粗鬆症や成長障害などの有害事象の頻度や重症度が増加しないというエビデンスは存在しない。

注4：日本小児腎臓病学会評議員に対するアンケート調査によると、60%が上記に示す8週間のInternational Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)法に準じた方法を用いている。また、Pediatric Nephrology(第5版)やNelson Textbook of Pediatrics(第17版)などの教科書においても、8週間の治療法が記載され、それ以上の長期投与についても述べられているが、どちらが良いとは断定していない。

注5：再発治療において、連日投与を4週間以上使用した報告はない。

注6：コクランレビューの結論では、再発治療に関して、隔日投与の長期継続は(A) (ISKDCの再発時の標準法)より効果的であると述べているが、長期隔日投与において骨粗鬆症や成長障害などの有害事象の頻度や重症度が増加しないというエビデンスは存在しない。

## 追記

### 1. 特発性ネフローゼ症候群初発時ステロイド治療

1960年代にInternational Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)が提唱した小児期特発性ネフローゼ症候群の8週間のプレドニゾン治療(参考資料1)は、標準法として広く用いられてきた。しかし、ステロイド感受性ネフローゼ症候群の35~40%がその後、頻回再発型ネフローゼ症候群となったため<sup>1)</sup>、ステロイドの長期使用による副作用が大きな問題となってきた。そこで、頻回再発型ネフローゼ症候群に対してシクロフォスファミド、アザチオプリン、クロラムブシルなどの免疫抑制剤が導入された。しかし、再発抑制効果が期待されたほど十分ではなく、性腺障害、催腫瘍性などの副作用のために安易に使用できないため、ステロイド治療に関して頻回再発を防ぐための検討がなされてきた。まず再発時のステロイド投与方法が検討されたが、投与方法の工夫によって投与中の再発率を低下させることはできるが、その後の長期再発抑制効果は投与方法のいかんにかかわらず不十分であった<sup>2)</sup>。以後、ステロイド投与方法の検討は初発時のステロイド投与方法に向けられてきた。ドイツの小児腎疾患研究グループは初発時プレドニゾンを8週間と約4週間投与し、8週間投与のほうが以後の再発が少なく、8週間投与と12週間投与では12週間投与のほうが以後の再発が少ないと報告した<sup>4-6)</sup>。わが国ではUedaらがプレドニゾロンを初発時8週間と5カ月間投与し、以後の再発は5カ月間投与のほうが少ないと報告した<sup>7)</sup>。さらに、本邦において吉川らは、柴苓湯併用下ではあるものの、初期ステロイド治療の期間が8週間でも18週間でも、再発症例の頻度、頻回再発症例の頻度に差がないことを明らかにした<sup>8)</sup>。

ステロイドに関しては、コクランレビューによりCorticosteroid Therapy for Nephrotic Syndrome in Childrenという全く同じテーマで解析されている<sup>9)</sup>。現時点での包括的エビデンスとしては最もレベルの高いものと考えられ、われわれが改めて既存の文献などを再解析したとしても、異なる結論が得られるとは考えられない。その結論(参考資料2)によると、再発抑制という点では現在最もよく使用されているISKDC方式(標準法、参考資料1)と比較して、ステロイドの長期投与は優れている。しかしながら、現時点のわが国の現状を鑑みるに、その結論をそのまま指針として採用することは受け入れ難い。その理由の一つは、コクランレビューの結論にも述べられているように、これまでの治療研究は、有害事象の差を厳密に解析するためにデザインされておらず、今後の更なる精度の高い治療研究が望まれるためである。

今回実施したアンケート調査によると、特発性ネフローゼ症候群初発時のステロイド治療に関しては、40名(58.8%)が「(A)ISKDC初発方式」、または「(B)基本的にISKDC初発方式に準じるが多少の修飾を加えている。ただし治療期間は3カ月未満」を選択しており、ISKDCに準じた治療に対しては一定のコンセンサスが得られ

ていると考えられる。しかしながら、「(C)3カ月以上の長期間にわたり漸減していく方法を用いる」が残りの40%を占めるという事実は無視できない。初期投与量に関して、全員が2 mg/kg (60 mg/m<sup>2</sup>)を選択しており、初発の初期投与量は決定できる。また、その期間もほぼ全員が4週間を選択しており決定できる。ただし、コクランレビューなどに示される初期大量投与の期間(ドイツにおいては6週間)に関するエビデンスについて配慮する必要はあるが、特発性ネフローゼ症候群の30%強は再発しないため、すべての症例に最初から長期のステロイド大量投与を行うことのデメリットを考慮すると、4週間の妥当性は容認されると思われる。その際の最大量に関して、80 mg/日にするか60 mg/日にするかを決定するエビデンスに配慮する必要はあるが、そのようなエビデンスは恐らく存在しない。

したがって現時点の治療指針としては、特発性ネフローゼ症候群初発時治療としては、プレドニゾン2 mg/kg/日、分3連日投与4週間(最大80 mg)と暫定的に決定する。初期大量投与後の減量に関しては、プレドニゾン1.3 mg/kgという投与量と隔日投与という投与方法<sup>9)</sup>に関して、過半数のコンセンサスが得られている。投与期間に関しては、一定のコンセンサスが得られておらず、現時点においては各主治医の裁量にゆだねざるを得ない。短期の減量において再発が多い事実は否めないが、頻回再発型などの病型を早期に決定するという目的においては有利である。今後のエビデンスの創出を勘案すると、治療法の統一は重要点の一つである。さらに、ステロイドのみに依存する治療法を脱却するという点を考慮するならば、短期の治療法に収束することは妥当である。医療経済を鑑みるに、ステロイドホルモンは安価であるが、わが国の実情と照らし合わせた場合、ステロイドのみに依存する必然性はないと思われる。ただし、現時点において安全かつ確実な再発予防効果が期待できる薬剤が存在しない事実は否めないため、議論のあるところである。逆に少量ステロイド長期投与により管理可能な症例において、ステロイドだけではだめだという根拠を示すエビデンスもない。明らかにステロイドの大量長期投与は問題であるが、少量の長期投与により再発を抑制し、かつ重大な有害事象も発生しないのであれば、必ずしもステロイドのみに依存することが問題とも言えない。そのような事情が、実際今回のアンケート調査で明らかになったように、ネフローゼ症候群の治療における多様性の原因と考えられる。

## 2. 特発性ネフローゼ症候群再発時ステロイド治療

アンケート調査結果によると、再発時にISKDCに準じた治療を選択しているのは44.1%にすぎず、再発時のステロイド投与方法に関してはさらに多様である。現時点でのエビデンスを考慮すると、再発予防には長期ステロイド投与が優れているという結論になる。再発する症例であるから長期投与の合理性が支持されるが、約50%は非頻回再発症例であり、ISKDCに準じた治療により管理されたとしても大きな問題はないかもしれないにもかかわらず、長期投与が余儀なくされることになる。結局のところ、再発をステロイドのみで防止しようとするのか、それとも再発が究極の問題ではなく、再発を予防しようとして長期ステロイド投与を行い、その結果有害作用が問題になることを悪しとするかの問題である。その点に関して、長期ステロイド投与の有害作用が実際どのようなものかエビデンスの集積が必要である。

頻回再発症例においては、場合によっては長期漸減ステロイド投与が勧められるかもしれない。しかし、頻回再発の診断のためにはISKDCに準じた治療法が適している。したがって、再発時においてもまずはISKDCに準じた治療を行い、頻回再発か非頻回再発かを診断した後、必要により長期漸減ステロイド投与で管理する方法も考えられる。しかし、近年、頻回再発症例ではシクロスポリンなどの免疫抑制剤が使用されることが多く、議論のあるところである。

長期漸減法は、短期減量より再発回数が少ないために総ステロイド投与量が少なくなることもありうる。特に治療をステロイドのみに依存して行った場合そのようになることが多い。したがって、近年はステロイド投与量