

を減少させることを目的に、シクロスポリンなどの免疫抑制剤を使用する場合が増加している。しかし、シクロスポリンには腎毒性という大きな問題があり、腎生検が施行できない症例においては原則使用できない。さらに、近年のわが国の小児慢性特性疾患治療研究事業の見直しなどの実情を鑑みると、患者家族の経済的負担などの問題もあり、症例によっては長期漸減法を選択せざるをえない。

以上のような状況を考慮し、今回の診療指針としては、(A)ISKDCの再発時の標準法と(B)「ISKDCに準じた治療で3カ月までの治療期間」を選択したなかで最も回答頻度が高かった減量方式を今回の治療指針として選択する。しかし、長期漸減療法も選択可能にした。

参考資料

1. ISKDCによるステロイド投与方法(標準法)

<初発時>

- (1) プレドニゾン 60 mg/m²/日(約 2 mg/kg/日)分 3 連日投与 4 週間(最大 80 mg)
- (2) プレドニゾン 40 mg/m²/回(約 1.3 mg/kg/回)分 1 隔日投与あるいは 3 投 4 休 4 週間

<再発時>

- (1) プレドニゾン 60 mg/m²/日(約 2 mg/kg/日)分 3 連日投与 尿蛋白消失確認後 3 日まで(最大 80 mg)
- (2) プレドニゾン 40 mg/m²/回(約 1.3 mg/kg/回)分 1 隔日投与あるいは 3 投 4 休 4 週間

2. コクランレビューの結論⁹⁾

<治療の実際について>

- 小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の初発治療に関して、3カ月以上のプレドニゾン投与では、2カ月の治療(標準法)と比較して、治療終了後12~24カ月までの再発が少ない。さらに、最高7カ月までは治療が長いほど再発が減少する。標準法により60%の再発の可能性をもつ集団において、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33%に減らすことができる。
- プレドニゾン連日投与において、分割投与でも1回投与でも効果は同じである。
- 隔日投与は、3投4休よりも寛解維持のためにより効果的である。
- ステロイド感受性ネフローゼ症候群の再発症例において、プレドニゾン隔日投与の長期継続はISKDCの再発時の標準法より効果的である。

<今後の治療研究に関して>

- 治療期間が7カ月までは長いほど治療終了後の再発が少なく、長期投与は2カ月の標準法より効果的なようである。しかし、プレドニゾン4週連日投与後6カ月の隔日投与を行う治療法と2カ月の標準法を比較し、このレビューの結論を確かめるためには、より適切にデザインされ、結論を導く出すために十分に有効なランダム化比較試験(RCT)が必要である。
- 頻回再発型ネフローゼ症候群における最適なステロイド投与法は、決定できなかった。
- 実際の臨床の場において、しばしばプレドニゾン長期隔日投与が用いられる。今後、プレドニゾンの減量法が異なった群を比較するRCTが必要である。
- 小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群では感染に伴いしばしば再発する。感染時にプレドニゾンを増量することによって、再発を予防することができるかどうか確認するために、今後RCTが必要である。
- 小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群においてはステロイド投与後に副腎機能不全がみられることがあり、この状態が再発する要因の一つかもしれない。そのような小児においてのステロイド投与の有効性は、今後のRCTにより調べる必要がある。

- 小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群における漢方薬の再発抑制効果についてのスタディは、今後必要である。
- 小児頻回再発型ネフローゼ症候群における deflazacort の有効性については、今後、より長期のより多数例におけるプレドニゾンとの比較試験が必要である。

文 献

1. Bamett HL. The natural and treatment history of glomerular diseases in children—what can we learn from international cooperative studies? A report of the International Study of Kidney Disease in Children. In Proceeding of the Sixth International Congress of Nephrology. Basel : Karger, 1976 : 470-485.
2. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children. A randomized trial comparing two prednisolone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. J Pediatr 1979 ; 95 : 239-242.
3. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Eur J Pediatr 1981 ; 135 : 229-237.
4. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet 1988 ; 1 : 380-387.
5. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome : lessons learned from multicenter cooperative studies. Eur J Pediatr 1991 ; 150 : 380-387.
6. Ehrlich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr 1993 ; 152 : 357-361.
7. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, Ohnishi M, Yasaki T. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. J Pediatr 1988 ; 112 : 122-126.
8. 吉川徳茂, 伊藤 拓, 武越靖郎, 本田雅敬, 粟津 緑, 飯島一誠, 中村 肇, 清野佳紀, 武田修明, 服部新三郎, 松田一郎. 小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群, 柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発—プロスペクティブコントロールスタディー—. 日腎会誌 1998 ; 40 : 587-590.
9. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration Volume(4), 2004.

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

定義

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群：初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6カ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12カ月間に4回以上再発する場合
- 2) ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合

治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する。

- (1) シクロスポリン 3～6 mg/kg 標準体重/日投与、血中濃度を測定しながら投与量を調節する(注1)。
- (2) シクロフォスファミド 2～3 mg/kg 標準体重/日で8～12週間投与(注2)
- (3) ミゾリビン 4 mg/kg 標準体重/日投与

注1：血中濃度の測定法としては、トラフ値(内服直前値)、C2値(内服後2時間値)、 AUC_{0-4} (内服後4時間までの area under the concentration curve)などが用いられる。サンディミュン® をトラフ値で100 ng/ml となるよう調節し投与した場合には、2年間以上続けて投与するとシクロスポリン慢性腎障害の頻度が増加するという報告がある¹⁾。シクロスポリン慢性腎障害の診断には腎生検が必要である。

注2：累積投与量が300 mg/kg を超えると無精子症などの性腺障害(特に男性)の頻度が高くなると報告されている²⁾。

追記

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の定義は、評議員に対するアンケート調査によると大多数が上記のISKDC などによる国際的な定義を用いており、わが国でも上記の定義を用いて差し支えないであろう。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々のステロイドの副作用が出現するため、ステロイドからの離脱ならびに同剤の減量の目的でしばしば免疫抑制剤が用いられる。

コクランレビューの“Non-Corticosteroid Treatment for Nephrotic Syndrome in Children”では、シクロフォスファミドあるいはクロラムブシルの8週間投与およびシクロスポリンあるいはレバミゾールの長期投与は、ステロイド単独投与に比較して頻回再発型ネフローゼ症候群の再発のリスクを減少させるが、これらの治療のうちどの治療法が最も有効であるかは依然明らかではなく、現時点では、どの治療法を選択するかは、治療期間や副作用などを考慮した主治医や患者の判断によって決めるべきであろうと結論づけている³⁾。

クロラムブシルとレバミゾールはわが国では入手困難であり、現在、わが国で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群によく使用されている薬剤としては、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンの3剤があげられる。

現時点では、これらの薬剤のどれを選択するかは、その効果や副作用を考慮し、主治医や患者・家族の判断で決定されるべきであろう。

1. シクロスポリン治療

シクロスポリンはシクロフォスファミドを投与しても無効な場合や、シクロフォスファミドの副作用、特に性腺障害や催腫瘍性などの重篤な副作用を回避する目的でしばしば用いられる薬剤であり、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療薬として有用である。実際、大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であると報告されている^{4,9)}。しかし、シクロスポリンは投与を中止すると再発する可能性が非常に高いという特徴がある。また、シクロスポリンには、慢性腎障害や神経毒性(白質脳症)などの重篤な副作用があり注意が必要である。

シクロスポリン慢性腎障害は尿検査や血液検査での診断は不可能であり、その診断には腎生検が必要である。シクロスポリン慢性腎障害は細動脈病変と間質病変からなるが、細動脈病変はシクロスポリンを6か月から1年間中止することで有意に改善し、間質病変も進行しないことが明らかになっている^{7,8)}。また、中等量のシクロスポリン(トラフ値で100 ng/ml程度)を投与した場合には、2年間以上の長期投与が間質病変を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなっている⁹⁾。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発防止に有効かつ安全なシクロスポリン投与方法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会(代表世話人:本田雅敬)が前方視的比較研究を行った。その結果、投与後6か月間はトラフ値80~100 ng/mlとし、7か月目からはトラフ値60~80 ng/mlで18か月間の計24か月間治療を行うと、約半数の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した。この投与方法では約18%の症例で慢性腎毒性を呈したが、その大半は回復可能と考えられる軽度の細動脈病変であり、有意な間質病変を呈した症例はなかった⁹⁾。

前述のように、細動脈病変はシクロスポリン中止により改善することを勧案すると、再発防止効果に優れ、有意な間質病変も引き起こさない上記の投与方法は、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン投与方法として許容できる投与方法であると考えられる。

上記の研究はシクロスポリンの旧製剤であるサンディミュン[®]を用いたものであるが、新たに開発されたマイクロエマルジョン製剤であるネオーラル[®]を用いた場合でも、ほぼ同様の結果が得られている。しかし移植領域では、ネオーラル[®]の血中濃度モニタリングはトラフ値からC2値に移行する傾向にあり、小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群でもC2モニタリングのほうがより有用である可能性が考えられるが、現時点では有効で安全なC2レベルは明らかではなく、今後、前方視的比較試験によって適正な目標C2値が決定される必要がある。

2. シクロフォスファミド治療

シクロフォスファミドの頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有用性(2~3 mg/kg/日8週間)はBarrattらやその他の報告で明らかである¹⁰⁾。しかし、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する有用性に関しては、2 mg/kg/日8週間では無効とされている¹¹⁾。また、2 mg/kg/日12週間では有効とする報告¹²⁾もあるが、無効とする報告¹³⁾もあり controversialである。また、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺障害や催腫瘍性などの副作用に注意する必要がある。特に男性の性腺障害は重大な問題であり、累積投与量が300 mg/kgを超えると高率に無精子症あるいは乏精子症を起こすので、累積投与量は200~300 mg/kg以内にとどめるべきである⁹⁾。

3. ミゾリビン治療

ミゾリビンはわが国で開発された代謝拮抗薬であり、小児ミゾリビン研究会による double-blind, placebo-controlled, multicenter trial により、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミゾリビン 4 mg/kg/日 48 週間投与とプラセボ 48 週間投与が比較され、その有効性、安全性が検討された。その結果、登録症例全体では、ミゾリビン群とプラセボ群間で再発率に有意な差を認めなかったが、10 歳以下の症例ではミゾリビン群の再発率はプラセボ群に比して有意に低かった¹⁴⁾。しかし、10 歳以下の症例でもミゾリビン治療開始 1 年後の寛解維持率は 40%以下であり、再発抑制という点からは十分な効果は期待できない。一方、副作用としては高尿酸血症が認められたのみであり、その大半はミゾリビンを中止や減量することなく継続投与が可能であった。したがってミゾリビンは、その有効性は低い、副作用が非常に少ないという点では有用である。高用量のミゾリビン投与が有効である可能性は否定できないが、その有効性と安全性の評価のためには大規模な前方視的比較研究が必要である。

文 献

1. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1805.
2. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-282.
3. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephritic syndrome in children (Review) *The Cochrane Library* 2005, Issue 1, John Wiley & Sons Ltd, 2005.
4. Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 474-477.
5. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 249-252.
6. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 33-38.
7. Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, Nakamura H, Yoshikawa N. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2265-2271.
8. Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshikawa N. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 723-737.
9. 池田昌弘, 本田雅敬. ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療. *腎と透析* 2001 ; 50 : 353-356.
10. Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970 ; 2 : 479-482.
11. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 451-454.
12. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1102-1106
13. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1147-1150.
14. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 317-324.

Ⅲ. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療

定 義

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：4週間のプレドニゾロン初期治療でも蛋白尿が消失せず血清アルブミン値が2.5 g/dl 以下

治療指針

プレドニゾロン：1/kg 隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン

3～7 mg/kg/日のシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100～150 ng/ml (3 カ月)

80～100 ng/ml (3 カ月～1 年)

60～80 ng/ml (1 年以降)

(2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン 20～30 mg/kg/回(最大 1 g) 静脈内投与 3 回を 1 クールとして計 1～10 クール施行する。

ただし、メチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

* (1) または (2) または (1) + (2) 併用の治療を選択する。

* 治療期間は 6 カ月～2 年間とする。

* 寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

注1：シクロスポリン 2 年間投与後に腎生検を施行し、腎障害の副作用を評価する。

注2：ネフローゼ状態でのステロイド大量静注療法・シクロスポリン治療には、感染症、高血圧など重篤な合併症や副作用に十分な注意が必要である。腎臓専門医による治療が望ましい。

追 記

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は発症後 10 年で 30～40%が腎不全に至る¹⁾。組織学的には微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでも巣状分節性糸球体硬化症は予後不良で、小児腎不全の原因の約 20%を占める。

最終腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合、明らかに長期予後は不良で、寛解率は低く高率に腎不全に移行するのに対し、最終腎生検所見が微小糸球体変化やびまん性メサンギウム増殖の場合は免疫抑制剤への反応もよく予後良好である。このため、腎生検所見によって治療法を変えるという考え方は妥当である。事実アンケート調査の結果でも、腎生検所見により治療を変更するという意見(34 名)が変更しないという意見(14 名)を

上回っていた。前者では腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合、メチルプレドニゾロン大量療法+シクロスポリン+プレドニゾロン併用を選択し、微小糸球体変化の場合、シクロスポリン+プレドニゾロン併用またはメチルプレドニゾロン大量療法単独+プレドニゾロン併用を選択する傾向がみられた。一方、初回腎生検の結果と最終予後は相関しないという報告もある。また、コクランレビューでも、腎生検所見による治療効果の有意な違いを証明できないとしており、今回のガイドラインにおいては病理組織別の治療方針を示すのは困難であると判断した。

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるランダム化比較試験の報告はきわめて少なく、現在のところエビデンスに基づいた確立した治療法は存在しない。本ガイドライン作成にあたり、基本方針として、最も権威あるメタアナリシスとして知られるコクランレビュー「Interventions for Idiopathic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children」の結論を尊重しながら、アンケート調査結果に基づき、わが国の治療の実状に配慮した治療指針作成を試みた。しかしながら現時点では、あくまで暫定的なガイドラインであり、今後の研究動向により随時変更していく必要がある。

1. 対象

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC)の定義によれば、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とは、プレドニゾン 60 mg/m² 連日投与 4 週間、および 40 mg/m² 3 投 4 休(または隔日投与)4 週間でも蛋白尿が消失しない場合とされる。今回、当委員会が学会評議員に対して実施したアンケート調査では、回答者の 90% (43/48) がステロイド抵抗性の定義として 4 週間のステロイド投与に反応しない場合と回答しており、実務上は 4 週間でステロイド抵抗性を判定しても問題はないと思われる。原発性ネフローゼ症候群のなかでも、膜性増殖性腎炎、膜性腎症や IgA 腎症などの腎炎性ネフローゼ症候群は対象から除外した。また、ステロイド投与 4 週間の時点で血清アルブミン値が 2.5 g/dl 以下を示しネフローゼ状態が持続する患者のみをこのガイドラインの対象とし、不完全寛解例は対象から除外した。

2. ステロイド

近年、成人領域ではステロイド長期投与の有効性が報告され、6 カ月以上にわたるステロイド投与が推奨されている²³⁾。しかし小児科領域ではステロイド単独長期投与の有効性を示した報告はなく、成長抑制などの副作用を考慮すると長期の連日投与は避けるべきであろう。また、思春期では少量隔日投与でも成長抑制をきたすため注意が必要である。後述のように、免疫抑制剤やステロイド大量静注療法との併用が望ましい。

3. シクロスポリン

2 編の短期ランダム化比較試験によれば、シクロスポリン (3~6 mg/kg/日) とプレドニゾンの併用 6 カ月投与は無治療またはプレドニゾン単独投与に比べ有意に完全寛解率 (30~40%) を増加させるとしている^{4,5)}。このようにシクロスポリンの短期効果は良好であるが、投与中止後の再発が多く長期予後は不明である。

現在、シクロスポリン投与による長期予後を評価したランダム化比較試験は存在しないが、シクロスポリン長期大量投与 (平均 7 mg/kg/日, 27.5 カ月) での長期経過 (8.5 年) を後方視的に検討した報告では、腎不全率が historical control に対し有意に減少 (24% vs 78%) したとしている⁶⁾。

当委員会の施行したアンケート調査でも、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の初期治療としてシクロスポリンとプレドニゾロンの併用療法が最も多く選択されていた。以上を考慮すると、シクロスポリンとプレドニゾロンの併用療法はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の初期治療として妥当と考える。ただし、コクランレビュー

ではシクロスポリンの有効性に言及しているものの、最終的結論を出すには現時点では不十分としており、特に長期予後に関するエビデンスの集積が今後必要と考えられる。

シクロスポリン投与量に関しては、トラフ値で 100~200 ng/ml 程度を目標にしている論文が多い^{6~9)}。高用量長期投与は確かに有効と考えられるが、腎毒性の懸念がある。腎移植での初期投与量から考えて治療開始後寛解を得るまでの 3 カ月間のトラフ値 100~150 ng/ml は許容範囲と考えられる。ただしトラフ値 100 ng/ml で 2 年間投与した場合、約半数に腎毒性が出現したとの報告もあるため、1 年間以上投与する場合は 1 年の時点で 60~80 ng/ml に減量することとした¹⁰⁾。

シクロスポリン血中濃度測定に関しては、現在トラフ値モニタリングが主流であるが、近年、腎移植領域では投与 2 時間値 (C2 値) による調節がより有用との見解があり、将来 C2 値モニタリングに移行していく可能性もある。

4. ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾン大量療法と免疫抑制剤の併用療法に関するランダム化比較試験の報告は今のところ存在しないが、複数の観察試験によればその完全寛解率は 32~82% と報告され、現在多数の施設で広く施行されている^{11~16)}。

Mendoza らはステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対し、計 30 回のメチルプレドニゾン経静脈投与 (30 mg/kg, 最大 1 g) とプレドニゾン内服を行い、無効時にはさらにアルキル化剤 (シクロフォスファミドまたはクロラムブシル) を併用して、平均 46 カ月で 23 例中 12 例 (52%) が完全寛解したと報告した^{11~13)}。ただし、44% が 2 クール以上アルキル化剤を投与されており、シクロフォスファミドによる性腺障害などの有害作用が懸念される。一方 Waldo らは、メチルプレドニゾン大量療法とシクロスポリンを併用し 10 例中 8 例が完全寛解したという好成績を報告している¹²⁾。

アンケート調査では、メチルプレドニゾン大量療法に併用する免疫抑制剤として大半の評議員はシクロスポリンをあげており、当ガイドラインでは併用薬としてシクロスポリンを選択した。

メチルプレドニゾンの投与回数に関しては、アンケート調査では 1~5 クール (3~15 回) という回答がほとんどであったが、文献では 8~42 回などと幅があり、当ガイドラインでは暫定的に 1~10 クール (3~30 回) としたが、今後、有効性と副作用を十分評価した後に再検討する必要がある。

参考資料

1. ISKDC による多施設共同試験では、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロフォスファミド投与 (プレドニゾン併用) の効果は否定的であるが¹⁷⁾、コクランレビューでは試験のサンプルサイズが小さいなどの理由で有効性を完全には否定できないとしている。

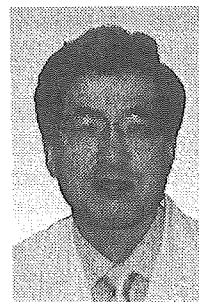
文 献

1. Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux MF, Habib R, Broyer M. Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997; 51 (Suppl) : S 85-90.
2. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23 : 773-783.
3. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34 : 618-625.
4. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant

- idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 56-63.
5. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1377-1384.
 6. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5(10) : 1820-1825.
 7. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-2226.
 8. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B ; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10-18.
 9. Niaudet P, the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994 ; 125 : 981-986.
 10. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1801-1805.
 11. Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis : a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 772-778.
 12. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998 ; 12 : 397-400.
 13. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 14 : 303-307.
 14. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis : a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 84-88.
 15. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 245-250.
 16. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1232-1236.
 17. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 590-593.

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



和歌山県立医科大学小児科 教授
吉川 徳茂

1- 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。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1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）。しかし、80%は再発を起し、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する。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、副腎不全等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。頻回再発型ネフローゼ症候群とステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は難治性ネフローゼ症候群とよばれている。本稿では小児に多い、頻回再発型ネフローゼ症候群の治療の進歩について解説する。

2- 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週間のプレドニゾロン治療は、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るため、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、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。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週と4週投与し、8週投与のほうが以後の再発が少なく、8週投与と12週投与では12週投与のほうが以後の再発が少ないと報告した。

私どもは、日本人小児患者において、初期ステロイド治療の期間が、その後の再発に影響を及ぼすか否かを検討する目的で、初発のステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象にランダム化比較試験をおこなった¹⁾。発症時治療として、プレドニゾロン国際法群の症例には8週間、長期投与群の症例には18週間投与した(図1)。また、両群の症例に柴苓湯を併用した。初回プレドニゾロン治療により尿蛋白消失後、早朝尿で100mg/dL以上の蛋白尿が3日以上持続する場合、再発と診断した。再発時には、国際法群、長期投与群とも、プレドニゾロンを10週間投与した。国際小児腎臓病研究班の診断基準により、初回プレドニゾロン治療開始時より6ヵ月以内に2回以上の再発、又は任意の12ヵ月間に4回以上の再発のある場合、頻回再発と診断した。ステロイド反応性ネフローゼ症候群の国際法投与群88例と長期投与群83例が2年間の治療観察を完了した。国際法投与群、長期投与群の間に年齢、男女比に関して、差は認めなかった。柴苓湯併用下であるものの、初期ステロイド治療の期間が8週でも18週でも、再発症例の頻度、頻回再発症例の頻度に差はなかった。

今後、日本人小児患者を対象とした、効果と安全性の面からの初期ステロイド治療の検討が必要である。

3- 免疫抑制剤治療

頻回再発型ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々のステロイド薬の副作用が出現するためステロイドからの離脱並びにステロイドの減量の目的でしばしば免疫抑制剤が使用されてきた。

図1 ステロイド感受性ネフローゼ症候群の発症時ステロイド治療と再発

Prednisolone		国際法 (8週)	長期投与 (18週)
国際法 (8週)	患者数	88	83
● 2.0mg/kg/日×4週	発症年齢 (yr)	8.0±4.1	7.1±3.7
● 1.3mg/kg/2日×4週	男児 (%)	66	71
長期投与 (18週)	2年寛解維持率 (%)	30	35
● 2.0mg/kg/日×4週	再発症例 (%)	62 (70)	54 (65)
● 2.0mg/kg/2日×8週	頻回再発症例 (%)	19 (21)	20 (24)
● 1.5mg/kg/2日×2週			
● 1.0mg/kg/2日×2週			
● 0.5mg/kg/2日×2週			

1) シクロフォスファミド治療

シクロフォスファミドの頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有用性は明らかである。しかし、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺障害や催腫瘍性などの副作用は大きな問題である。特に男性の性腺障害は重大な問題であり、累積投与量が300mg/kgを越えると高率に無精子症あるいは乏精子症を起こすので、累積投与量は200~300mg/kg以内にとどめるべきである。

2) ミゾリピン治療

ミゾリピンは日本で開発された代謝拮抗薬であり、小児ミゾリピン研究会によるdouble-blind, placebo-controlled, multicenter trialにより、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミゾリピン4mg/kg/dayの48週間投与とプラセボ48週間投与が比較され、その有効性、安全性が検討された。その結果、登録症例全体では、ミゾリピン群とplacebo群間で再発率に有意な差を認めなかったが、10歳以下の症例ではミゾリピン群の再発率はplacebo群に比して有意に低かった²⁾。一方、副作用としては高尿酸血症が認められたのみであり、その大半はミゾリピンを中止や減量することなく継続投与が可能であった。従って、ミゾリピンは、その有効性はシクロスポリン、シクロフォスファミドに比し劣るが、副作用が非常に少ないという点では有用である。高用量のミゾリピン投与が有効である可能性は否定できないが、その有効性と安全性の評価のためには、今後の検討が必要である。

3) シクロスポリン

シクロスポリンは本来、抗真菌剤として開発された薬剤であるが、強い免疫抑制作用を有することから移植拒絶反応防止に試みられ、その効果が確立された。シクロスポリンは他の免疫抑制剤が非可逆的に免疫細胞を障害するのと異なり、主としてhelper T cellのinterleukin 2の合成、放出を阻止することによって可逆的に免疫反応を抑制する。シクロスポリンが移植免疫抑制剤として広く用いられるようになって、自己免疫

疾患治療、ついで免疫学的な異常によりおこると考えられる腎疾患治療に使用されるようになった。

● シクロスポリン6ヵ月投与の検討

著者らはステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群17例の再発時に、ステロイドで寛解導入後、6ヵ月間のシクロスポリン治療を行った³⁾。シクロスポリンによる再発抑制効果は明らかであった。しかし、6ヵ月間でシクロスポリンを中止後90%が再発し、再発抑制効果はシクロスポリン依存性と考えられた。

● シクロスポリン18ヵ月投与の検討

より長期にわたる寛解維持効果を期待し、6ヵ月間の初期投与+2.5mg/kg/日、1年間の長期少量維持投与をおこなった⁴⁾。シクロスポリン2.5mg/kg/日投与時の血中トラフレベルは有効濃度以下であったにもかかわらず上述のシクロスポリン6ヵ月投与と比較して寛解維持率の改善が得られた。またプレドニゾロンの副作用による低身長と肥満の改善を認めた。

● シクロスポリン24ヵ月投与の検討

さらに寛解維持率の向上をはかる目的で、13例に、血中トラフレベルを100ng/mLに維持するようにしてシクロスポリンを24ヵ月間投与したところ⁵⁾、寛解維持率の改善が得られた。2年間のシクロスポリン治療中、全例腎機能、尿中 β 2ミクログロブリン値は正常であった。13例全例に2年間のシクロスポリン治療終了後、腎生検を施行したところ、7例に慢性腎障害を認めた。

シクロスポリンには、多毛症、高血圧、肝機能障害などの多くの副作用があるが、大部分は可逆性である。しかし、慢性腎障害は不可逆的障害のため、最大の問題である。軽度な慢性腎障害では腎機能、尿中 β 2ミクログロブリン、NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase)等は正常で、診断には腎生検が必要である。

シクロスポリンによる慢性腎障害の危険因子を多変量解析したところ、シクロスポリンの投与期間と高度蛋白尿の期間が独立した危険因子であった⁶⁾。シクロスポリン投与中再発を繰り返す症例は慢性腎障害を起こ

しやすく、再発時には蛋白尿が消失するまで一次シクロスポリンを中止する。また、一回のシクロスポリン投与期間は2年以内にする必要がある。

頻回再発型ネフローゼ症候群の再発防止に有効かつ安全なシクロスポリン投与方法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会（代表世話人：本田雅敬）が前方視的比較研究を行った(図2)。その結果、投与後6ヵ月間はトラフ値80~100ng/mLとし、7ヵ月目からはトラフ値60~80ng/mLで18ヵ月間の計24ヵ月間治療を行うと、約半数の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した。この投与方法では、約18%の症例で慢性腎毒性を呈したがその大半は回復可能と考えられる軽度の病変であった。

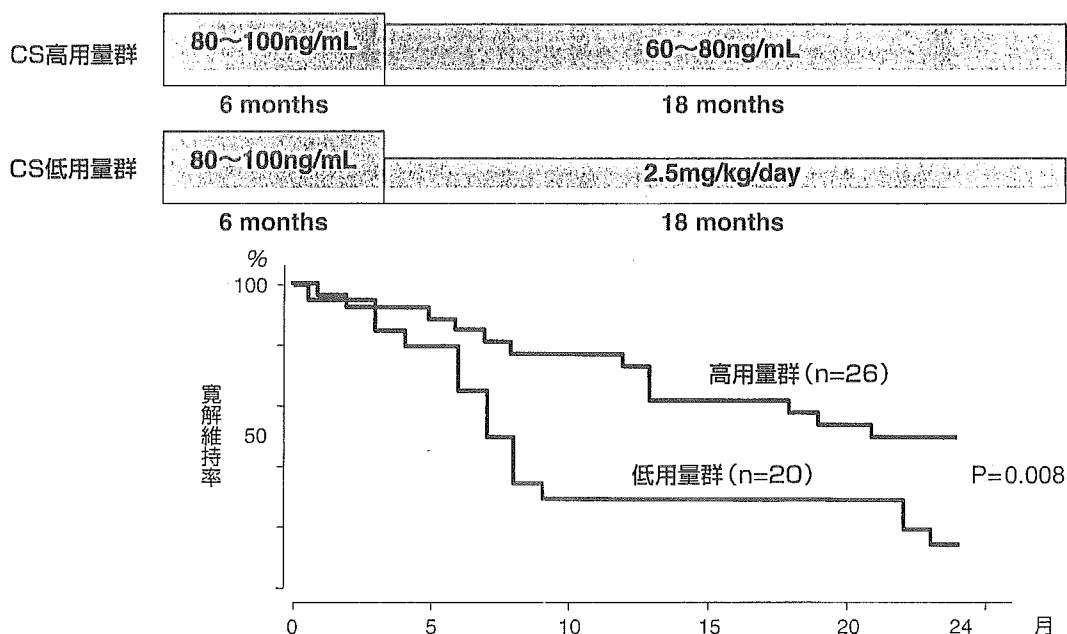
4-厚生労働科学研究補助金小児疾患臨床研究事業

私どもはこれまで小児腎疾患を対象に臨床試験をおこなってきたが、小児臨床試験の研究費は極めて乏しく、劣悪な環境におかれてきた。平成14年、厚生労働科学研究補助金による小児疾患臨床研究事業が開始され、小児科領域においてもエビデンス収集のための質の高い大規模臨床試験を行うことが可能になった。この事業は基盤整備を行うことも目的としており、若手医師とclinical research coordinatorを研究費で雇い、トレーニングすることも可能になっている。平成15年、私どもが申請した「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」が採択された。この研究班は主任研究者：吉川徳茂、分担研究者：五十嵐隆東京大学小児科教授、

本田雅敬都立八王子小児病院副院長、飯島一誠成育医療センター医長、川村孝京都大学保健管理センター教授、中村秀文成育医療センター治験管理室長と約30名の研究協力者からなり、大規模治験ネットワークを立ち上げた。研究の目的は、多施設による質の高い臨床研究を実施し、IgA腎症や難治性ネフローゼ症候群の有効で副作用の少ない薬物療法を開発、治療ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止することにある。

成人臓器移植患者では、移植後のシクロスポリン投与量をAUC0~4hrあるいは投与2時間後血中濃度値(C2)にてモニタリングすることで、急性拒絶反応の頻度を抑えることがすでに確立している。小児ネフローゼ症候群においてもシクロスポリン投与量をC2にて調節することが有用である可能性が考えられる。小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者でAUC0~4hrとC0では相関係数0.27と相関は認めなかったが、AUC0~4hrとC2では相関係数0.91と強い正の相関関係を示した。小児難治性腎疾患治療研究会で頻回再発型ネフローゼ症候群で治療開始1ヵ月時のAUC0~4hrと2年間の治療期間中の再発の関係をロジスティック回帰モデルにて推定すると、AUC0~4hrが高値であるほど2年間の治療期間中の再発率は低下するという一定の傾向を認め、AUC0~4hr 1,500 ng・hr/mL以上で再発率が1/3以下、AUC0~4hr 2,500 ng・hr/mL以上で再発率が1/10以下であった。これらの症例では腎障害の頻度は比較的軽く、治療開始後6ヵ月間のAUC0~4hr 目標値が1,500~2,500 ng・hr/mLの範囲に入るようにC2目標値を設定すると、安全性が高く、しかも比較的有効な投与方法となると

図2 小児難治性腎疾患治療研究会:頻回再発型ネフローゼ症候群に対する多施設ランダム化比較試験(C0モニタリング)

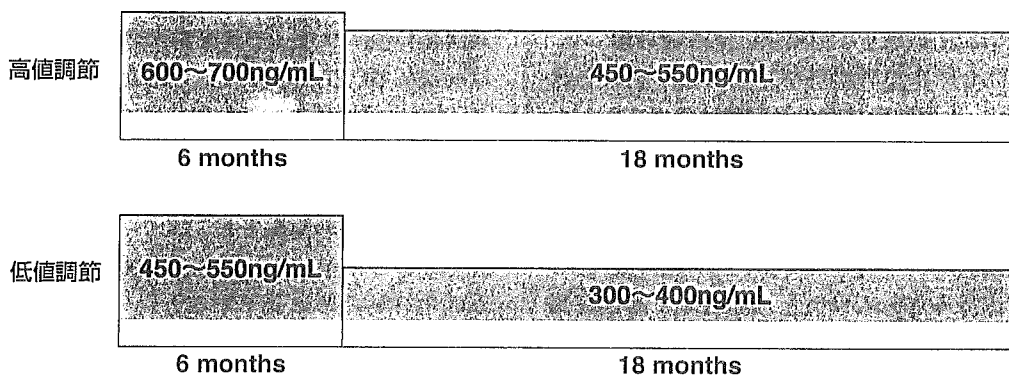


考えられる。AUC_{0~4hr}とC₂の回帰分析ではAUC_{0~4hr} 1,500~2,500ng・hr/mLはC₂ 400~700ng/mL程度に相当した。現在、頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象に、C₂ 600~700ng/mLに調節して6ヵ月間投与後C₂ 450~550ng/mLにて18ヵ月間投与する群と、C₂ 450~550ng/mLに調節して6ヵ月間投与後C₂ 300~400ng/mLにて18ヵ月間投与する群との間で、有効性と安全性の比較検討を行い、標準治療を決定するための治療研究が進行中である(図3)。

5-小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン

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⁷⁾(図4)。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。

図3 厚生労働省研究班: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(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



登録された患者は、2群にランダムに割付けられ、2年間の試験治療が行われる。
2年間の試験治療終了後2年間の追跡が行われる。

図4 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)

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定義

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群: 初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後6ヵ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12ヵ月間に4回以上再発する場合
- 2) ステロイド依存性ネフローゼ症候群: ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合

治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する

- (1) シクロスポリン3~6mg/kg標準体重/日投与
血中濃度を測定しながら投与量を調節する(注1)
- (2) シクロフォスファミド2~3mg/kg標準体重/日で8~12週間投与(注2)
- (3) ミゾリピン4 mg/kg標準体重/日投与

注1: 血中濃度の測定法としては、トラフ値(内服直前値)、C₂値(内服後2時間値)、AUC_{0~4}(内服後4時間までのArea under the concentration curve)などが用いられる。サンディムをトラフ値で100ng/mLとなるよう調節し投与した場合には、2年間以上続けて投与するとシクロスポリン慢性腎障害の頻度が増加するという報告がある。シクロスポリン慢性腎障害の診断には腎生検が必要である。

注2: 累積投与量が300mg/kgを越えると無精子症などの性腺障害(特に男性)の頻度が高くなると報告されている。

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で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いえず、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等の側面も考慮する）。

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さんに用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者さん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、暫定的に治療指針を作成し、新たなエビデンスにより改訂していく方針である。

参考文献

- 1) 吉川徳茂、他：小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群、柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発—プロスペクティブコントロールスタディー—
日腎会誌 40: 587-590, 1998.
- 2) Yoshioka K, et al: A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome.
Kidney Int 58: 317-324, 2000
- 3) Kitano Y, et al: Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 4: 474-477, 1990
- 4) Tanaka R, et al: Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 7: 249-252, 1993
- 5) Inoue Y, et al: Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.
Pediatr Nephrol 13: 33-38, 1999
- 6) Iijima K, et al: Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome.
Kidney Int 61:1801-1805, 2002
- 7) 日本小児腎臓病学会：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 109: 1066-1075, 2005

吉川 徳茂 よしかわ・のりしげ
和歌山県立医科大学小児科 教授
大阪府生まれ
神戸大学医学部卒
神戸大学大学院 博士課程修了
医学博士
専門は小児腎臓病学。

2. IgA 腎症に対する EBM に基づいた治療法の開発

2.1 はじめに

我が国では、IgA 腎症は小児でも成人でも最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であり、その多くが学校検尿、職場検診などで無症候性血尿、蛋白尿として発見されている。成人では IgA 腎症は慢性腎不全の主要原因となっている。

これまで小児期発症の IgA 腎症の予後は良好であると考えられていたが、最近、長期予後は不良であることが明らかになってきた。自験例の検討では、発症後 15 年目で 57% の症例は尿所見正常化しているが、9% は腎不全に進行し、34% の症例で血尿蛋白尿が持続していることが明らかになった。その後は尿所見正常化する症例は少なく、血尿蛋白尿持続例の多くが将来腎不全に進行すると考えられる (図 13.2.1)。

著者らは 1990 年より全国の多施設による治療研究を実施し、小児の IgA 腎症は発症早期に治療を行えば、腎炎の進行を阻止できることを明らかにしてきた。本稿では、この治療研究を紹介する。

2.2 IgA 腎症とは

IgA 腎症は、SLE、血管性紫斑病などの全身性疾患を伴うことなく糸球体メサンギウムに IgA が最も強く沈着することを特徴とする糸球体腎炎である (図 13.2.2 治療前 IgA)。したがって、IgA 腎症の診断は腎生検組織の蛍光抗体法所見によりなされる。

2.3 IgA 腎症の発症機序

IgA 腎症は、IgA を主体とする免疫グロブリンが糸球体メサンギウムに特異的に沈着した結果起こってくる、メサンギウム細胞の増殖やメサンギウム基質の増加を特徴とする、メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (図 13.2.3) であると考えられている。IgA 腎症の発症機序に関しては多くの知見が報告されているが、不明な点も多い。IgA 腎症の患者には何らかの遺伝学的素因が存在し¹⁻⁶⁾、抗原曝露に対して IgA の過剰産生が起こり、IgA 分子の異常も加わって高分子 IgA 免疫複合体が形成される。この免疫複合体が糸球体メサンギウム領域に沈着し、メサンギウム増殖を起し、IgA 腎症を引き起こすものと考えられている。

2.4 小児 IgA 腎症の進行機序

IgA 腎症は糸球体メサンギウムへの IgA 沈着により診断するが、組織学的にはメサンギウム増殖を特徴とする (図 13.2.3)。メサンギウム増殖はメサンギウム細胞の増加とメサンギウム基質の増加からなる。メサンギウム細胞の増加は可逆的変化であるが、メサンギウム基質の増加は不可逆的変化である。小児の IgA 腎症の発症 1 年以内の病初期には、メサンギウム基質の増加は軽度である。時間経過に伴い、メサンギウム基質は増加していく。発症後 4、5 年経過すると、メサ

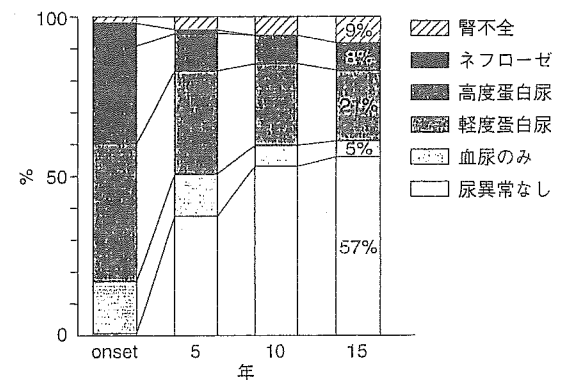


図 13.2.1 小児 IgA 腎症の長期予後

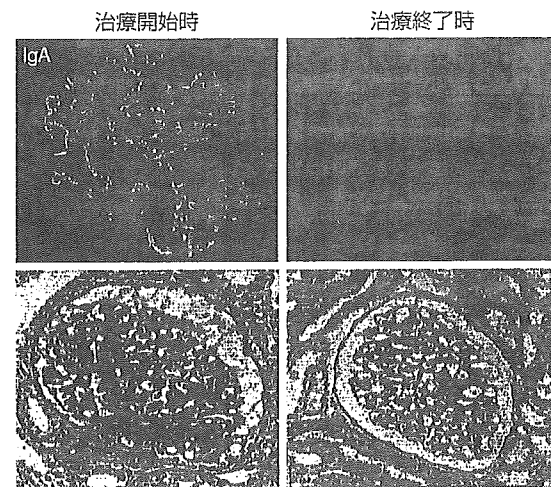


図 13.2.2 カクテル治療の効果 (口絵 16 参照)
カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた。これらの症例ではメサンギウム増殖の程度も軽減した。

ンギウム基質の増加が著明となり、硬化病変が形成される^{6,7)}。メサンギウム基質の増加が著明となった症例では、治療のいかんに関わらず蛋白尿が持続し、腎病変は進行していく。

2.5 小児 IgA 腎症の臨床所見

IgA 腎症の臨床症候は、①無症候性血尿・蛋白尿、②反復性肉眼的血尿、③急性腎炎症候群・ネフローゼ症候群の3群に分類できる。

①無症候性血尿・蛋白尿

我が国の小児期 IgA 腎症の患者の約 70% は、学校検尿等で顕微鏡的血尿・無症候性蛋白尿を発見される。血尿はほぼ全例にみられ、蛋白尿を伴う症例が多い。

②反復性肉眼的血尿

欧米では、小児期 IgA 腎症症例の約 80% は肉眼的血尿で発症し、上気道感染症に伴う反復性肉眼的血尿が IgA 腎症の特徴的な臨床症状であると報告されてきた。しかし、我が国では肉眼的血尿での発症は、小児期 IgA 腎症の 20～30% にすぎない。この差は、我が国では IgA 腎症の多くが学校検尿で発見されるためであると考えられる。

③急性腎炎症候群・ネフローゼ症候群

小児期 IgA 腎症の約 10% の症例は血尿・蛋白尿に高血圧・腎機能低下を伴う急性腎炎症候群、高度蛋白尿とその結果起こる低蛋白血症を伴うネフローゼ症候群で急性発症する。

2.6 小児 IgA 腎症の予後不良因子

初回腎生検時、15 歳以下、腎機能正常で、生検後 2 年以上経過観察している IgA 腎症小児 200 例を対象に、臨床病理所見と予後の関係を検討した⁸⁾。

腎不全進行例を予後不良群とすると、性、発症年齢、血清 IgA 値、腎生検時の年齢と予後とは関係を認めな

かった。

22 例は腎機能低下・高血圧を伴う急性腎炎症候群またはネフローゼ症候群で発症、52 例は肉眼的血尿で発症、126 例は無症候性血尿・蛋白尿を学校検尿等で発見されたが、発症様式による予後の差はなかった。

初回腎生検時に持続性の 1 g/日/m² 体表面積以上の高度蛋白尿を認めた症例の予後は不良で、17% が腎不全に進行した。

病理所見と予後との関係では、メサンギウム増殖の程度が強いほど予後は不良である。びまん性メサンギウム増殖を示す症例の 17% が腎不全に進行した。巣状メサンギウム増殖を示す症例で腎不全に進行したのは 0.8% にすぎず、微小変化では腎不全進行例はなかった。

このように小児 IgA 腎症では病初期の腎生検所見から正確な予後の予測が可能である。メサンギウム増殖の程度が強いほど予後は不良である。びまん性メサンギウム増殖を示す症例は腎生検後 11 年目には 36% が末期腎不全に進行し予後不良であるため、積極的な治療が必要である。

2.7 治療研究

我々は 1990 年より全国の多施設によるランダム化対照試験を行ってきた。

2.7.1 カクテル治療（多剤併用治療）の検討

1990～1995 年、全国の多施設によるランダム化対照試験を行った⁹⁾。

①方法

小児 IgA 腎症で、びまん性メサンギウム増殖の症例を、封筒法によりプレドニゾン＋アザチオプリン＋ヘパリン・ワーファリン＋ジピリダモールによるカクテル治療群と、ヘパリン・ワーファリン＋ジピリダモールによる抗凝固血小板治療群に分け、2 年間治療し

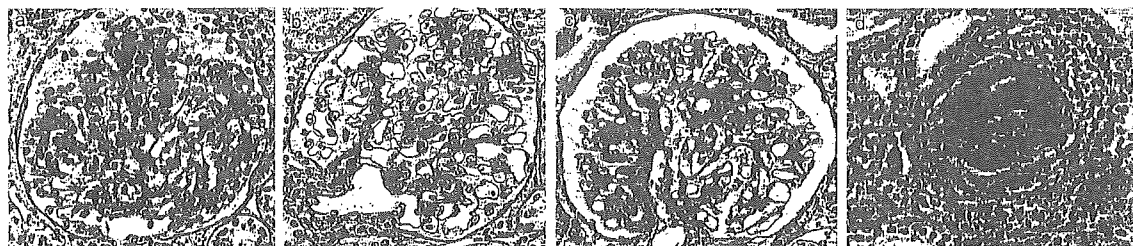


図 13.2.3 IgA 腎症の光顕所見

メサンギウム増殖を認める。a：発症 1 年以内の病初期には、メサンギウム細胞の増加は著明であるが、基質の増加は軽度である。b：時間経過に伴い、メサンギウム細胞は減少し、メサンギウム基質は増加していく。c：発症後 5 年以上経過すると、メサンギウム基質の増加が著明となり、硬化病変が形成される (d)。

た。

- プレドニゾロン：2 mg/kg を分3 にて 4 週間毎日経口投与し、その後 1 mg/kg を隔日 1 回投与。
- アザチオプリン：2 mg/kg を分1 毎日経口投与。
- ヘパリン：APTT が約 60 秒になるように 4 週間持続点滴、その後ワーファリンをトロンボテストが 30 ~ 50 % になるように経口投与。
- ジピリダモール：6 ~ 7 mg/kg を毎日分 3 経口投与。

②治療効果

カクテル治療群 40 例、抗凝固血小板治療群 38 例で治療研究を行った。

臨床所見は男児優位で、平均発症年齢は 11 歳、約 70 % の症例が学校検尿で尿異常を発見された。治療開始時の臨床病理所見はカクテル治療群、抗凝固血小板治療群ともほぼ同じであった。

腎生検時の平均年齢は約 12 歳で、発症から腎生検までの平均期間は 11 ヶ月であり、早期に腎生検が施行されていた。

治療終了時、カクテル治療群では治療開始時に比し、1 日尿蛋白量、血清 IgA 値は有意に減少した (図 13.2.4)。一方、抗凝固・抗血小板薬治療群では、蛋白尿、血清 IgA 値の改善は認めず、1 例は腎不全へと進行した。

病理所見では硬化 (線維化) 糸球体はカクテル治療群では治療前後で変化はなく腎炎の進行を認めなかったが、抗凝固・抗血小板薬治療群では治療前 3.9 % から治療後 16.4 % に増加し ($p < 0.0001$)、腎炎は進行した。

蛍光抗体による IgA 沈着の程度もカクテル治療群では有意に減少したが ($p < 0.05$)、抗凝固・抗血小板薬治療群では変化を認めなかった。カクテル治療群の 7 例では、IgA の完全消失を認めた (図 13.2.2)。これらの症例ではメサングウム増殖も軽減した。

③カクテル治療の長期予後に及ぼす効果 (図 13.2.5)

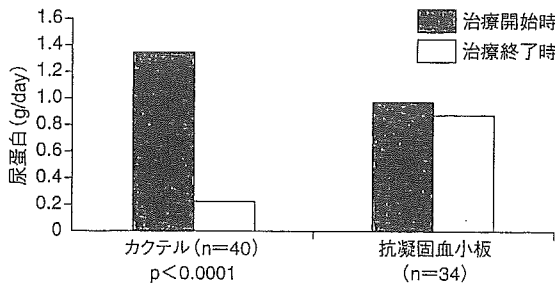


図 13.2.4 治療効果：蛋白尿

今回カクテル治療を施行した 40 例では、現在までに (初回腎生検後 12 年目) 末期腎不全に至った症例はない。一方、コントロール群では、12 年目までに 33 % が末期腎不全に進行していた。

④結論

びまん性メサングウム増殖を示す重症な小児 IgA 腎症の治療法として、プレドニゾロン+アザチオプリン+ワーファリン+ジピリダモールによる早期のカクテル治療は有効で、腎炎の進行を阻止し、長期予後を著明に改善する。

2.7.2 プレドニゾロン単独治療の検討

1994 ~ 2000 年、プレドニゾロン単独治療の効果を検討するため、全国の多施設によるランダム化対照試験を行った。

①方法

小児 IgA 腎症で、びまん性メサングウム増殖の症例を、封筒法によりプレドニゾロン+アザチオプリン+ワーファリン+ジピリダモールによるカクテル治療群とプレドニゾロン単独治療群に分け、2 年間治療した。各薬剤の投与法は前回と同じである。

②治療効果

びまん性メサングウム増殖を示す 80 例が登録され、治療研究を実施した。

治療開始時の臨床所見、病理所見は、カクテル治療群、プレドニゾロン単独治療群間に差を認めなかった。

カクテル治療群 38 例、プレドニゾロン単独治療群 36 例が 2 年間の治療を終了した。カクテル治療群、プレドニゾロン単独治療群ともに、治療開始時に比し、治療終了時の 1 日尿蛋白量、血清 IgA 値は有意に減少した。

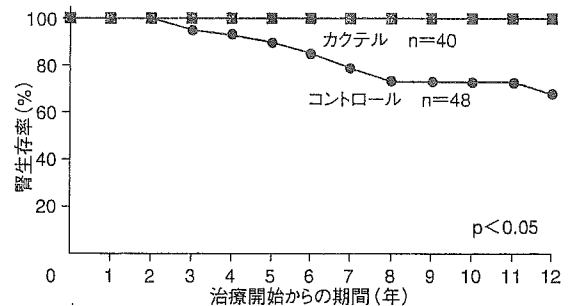


図 13.2.5 カクテル治療の長期予後への効果

カクテル治療を施行した 40 例では、現在までに (初回腎生検後 12 年目) 末期腎不全に至った症例はない。一方、1988 年までに腎生検を施行し、びまん性メサングウム増殖を示した IgA 腎症症例 53 例では、8 年目で 28 %、12 年目で 33 % が末期腎不全に進行している。

表 13.2.1 小児 IgA 腎症治療ガイドライン 2005 年

びまん性メサンギウム増殖の症例：4 剤の多剤併用治療			
1. プレドニゾロン：			
2.0 mg/kg/日	分 3	(最大 80 mg/日)	× 1 月
2.0 mg/kg/2日	分 1	× 1 月	
1.5 mg/kg/2日	分 1	× 1 月	
1.0 mg/kg/2日	分 1	× 21 月	
2. アザチオプリン：			
2 mg/kg/日	分 1	× 24 月	
または			
プレドニニン：			
4 mg/kg/日	分 2	(最大 150 mg/日)	× 24 月
3. ジピリダモール：			
6 ~ 7 mg/kg/日	分 3	(最大 300 mg/日)	× 24 月
4. ワーファリン：			
トロンボテストが 30 ~ 50 % になる量を投与 × 24 月			
薬状メサンギウム増殖の症例			
柴苓湯：			
体重	40 kg 以上	3 包	分 3
	20 ~ 40 kg	2 包	分 2
	20 kg 以下	2 包	分 2
または			
リシノプリル：			
0.4 mg/kg/日	分 1	(最大 20 mg/日)	× 24 月

カクテル治療群では、治療開始時に比し治療終了時の硬化糸球体は増加しなかったが、プレドニゾロン単独治療例では、治療開始時の 3 % が治療終了時には 15 % と硬化糸球体は有意に増加した。

③結論

びまん性メサンギウム増殖を示す重症な小児期 IgA 腎症の治療法として、プレドニゾロン単独治療では IgA 腎症の進行は防止できない。

2.8 厚生労働科学研究補助金小児疾患臨床研究事業

我々はこれまで小児腎疾患を対象に臨床試験を行ってきたが、小児臨床試験の研究費は極めて乏しく、劣悪な環境におかれてきた。平成 14 年、厚生労働科学研究補助金による小児疾患臨床研究事業が開始され、小児科領域においてもエビデンス収集のための質の高い大規模臨床試験を行うことが可能になった。この事業は基盤整備を行うことも目的としており、若手医師

とクリニカルリサーチコーディネーターを研究費で雇い、トレーニングすることも可能になっている。

平成 15 年、我々が申請した「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」が採択された。この研究班は主任研究者：吉川徳茂、分担研究者：五十嵐隆東京大学小児科教授、本田雅敬都立八王子小児病院副院長、飯島一誠成育医療センター医長、川村孝京都大学保健管理センター教授、中村秀文成育医療センター治験管理室長と約 30 名の研究協力者からなり、大規模治験ネットワークを立ち上げた。研究の目的は、多施設による質の高い臨床研究を実施し、IgA 腎症や難治性ネフローゼ症候群の有効で副作用の少ない薬物療法を開発、治療ガイドラインを作成し、慢性腎不全への進行を防止することにある。現在、IgA 腎症の新たな臨床研究が進行中である（表 13.2.1）。

文献

- 1) Yoshikawa N, et al: Editorial: IgA nephropathy in children. *Nephron* 83: 1-10, 1999
- 2) Yoshikawa N, et al: Invited review: Pathophysiology and treatment of childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 16: 446-457, 2001
- 3) Yoshikawa N: Immunoglobulin a Nephropathy, Avner ED, et al: In "Pediatric Nephrology 5th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p615-628, 2004
- 4) Tanaka R, et al: Angiotensin converting enzyme gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: Association with early biopsy findings. *Am J Kidney Dis* 31: 774-779, 1998
- 5) Nakanishi K, et al: A-20C angiotensinogen gene polymorphism and proteinuria in childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19: 144-147, 2004
- 6) Yoshikawa N, et al: Mesangial changes in IgA nephropathy in children. *Kidney Int* 32: 585-589, 1987
- 7) Suzuki J, et al: A quantitative analysis of the mesangium in children with IgA nephropathy: Sequential study. *J Pathol* 161: 57-64, 1990
- 8) Yoshikawa N, et al: Prognostic indicators in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 60: 60-67, 1992
- 9) Yoshikawa N, et al: A Controlled Trial of Combined Therapy for Newly Diagnosed Severe Childhood IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10: 101-109, 1999

(吉川徳茂)

小児領域における 腎疾患の現状と将来

東京大学大学院医学系研究科 小児医学講座 教授
東京大学医学部附属病院 副院長

五十嵐 隆

国立成育医療センター腎臓科 医長

飯島 一誠

司会) 国立成育医療センター 総長

秦 順一

秦——五十嵐先生、本日は大変お忙しいところお越し下さいまして本当にありがとうございます。飯島先生も日常の診療でお忙しいにも関わらず出席下さいましてありがとうございます。私は病理が専門で腎臓の形成には興味がありますが、腎炎に関してはほとんど知識がございませんので、今日はいろいろと教えていただきたいと思っております。

今日は、①学校検尿の現状と問題点、②タンパク尿発症機構に関する最近の研究と今後の課題、③小児腎疾患に対する多施設臨床試験の成果と今後の展望、④尿細管機能異常症に関する研究成果、という4つのテーマについてお話を伺いたいと考えております。タンパク尿発症機構に関しましては、ヒューマンサイエンス振興財団の“疾患関連たんぱく質解析研究・創薬プロテオームファクトリープロジェクト”との関連もあるかと思っております。また、新しい治療の開発に大変貢献している小児腎疾患の多施設臨床試験に関しても今までの成果、今後の展望などについてお話を伺えればと思っております。どうかよろしく願い申し上げます。

学校検尿について

秦——まずは、五十嵐先生に学校検尿についてお話を伺いたいと思っております。そもそも学校検尿というのはわが国で始められ、また独自性が高いものなのでしょうか？

五十嵐——はい。31年前に法制化され、日本の小中学校では全生徒が受けなくてはいけないことになっております。外国では日本の成果をある程度知っている国が一部学校検尿を開始したという状況です。1つは韓国が6~7年ほど前に日本と同じように小中学生を対象に国をあげて始めており、成果も出ています。それから国をあげてというわけではありませんが、台湾もある篤志家を中心となってもう少し早い時期から日本と同じ様なシステムで実施しております。最近になりまして、

シンガポールもパイロットスタディを始めて、かなりデータも出ているようです。東アジア、東南アジアの経済力のある国々が学校検尿を実施しているという状況です。しかし、世界的に見ますと、非常に珍しいことだと思います。米国の友人に話をすると、「何故学校で子供達の尿の検査をするのか」と言われたり、あるいは、集団でそれを調べることに對して違和感があったりするようです。特にアメリカ、ヨーロッパではシステムとして肌合わないような印象を持たれてしまうようです。秦——そうしますと、学校検尿は腎疾患の早期発見に極めて有効ではあるけれども、欧米では文化の違いで行われていないということなのでしょうか。

五十嵐——そうなのでしょうが、その前に、本当に学校検尿が小児の腎疾患の予後を改善したかという検証の点で強力なエビデンスが今一つ足りないということがあると思っております。おそらく30年前に始めた時は、日本の子供達の間で慢性腎炎、あるいは腎臓病が原因で腎不全になる人が年間150人くらいいました。その中で6割が慢性腎炎でした。最近は慢性腎不全になる子供は年間100人くらいに減少し、その原因も先天性の腎尿路異常症が多くて、慢性腎炎は減ってきております。慢性腎炎による慢性腎不全患者が減った理由として学校検尿をすることによるのかという検証がまだ不十分なのです。

飯島——アメリカでは腎炎で腎不全になる人の割合の方が高いので、多施設の臨床試験の結果、日本では腎炎が原因での腎不全が少なくなっているのではないかと考えて良いと思っております。

五十嵐——原発性糸球体腎炎が原因で20歳未満に腎不全になる人口を日本とアメリカの子供達のポピュレーションを一定にしますと、米国では日本の3~4倍いるのではないかという統計もございまして。ですから、学校検尿が確かに慢性腎炎による腎不全を減らしているということはおそらくあると思っております。もう一点は、腎

不全の原因となる先天性腎疾患を学校検尿で早く見つけて医学的介入を行うことにより腎不全や透析に至る時期を延ばせるというエビデンスがあればさらに良いのですが、残念ながらそのようなエビデンスはまだ出ていません。

秦——学校検尿で一番発見される腎炎はIgA腎症ですが、どのくらいの頻度なのですか？

飯島——IgA腎症の中で、どれくらいの人が学校検尿で見つかるかといいますと、7~8割です。全く自覚症状がないので、非常に早期に見つかるといえます。

秦——早期に見つかるということは、診断の効果はあるということですね。

飯島——あると思います。早期に見つけて早期に治療介入しているので非常に成績も良いのではないかと私達は考えております。

秦——今、五十嵐先生が、特にアジアの多くの国で同じようなことをやっているとおっしゃいましたが、国によって頻度の差はあるのでしょうか？

飯島——IgA腎症はアジア、スペインに多いです。

五十嵐——学校検尿で血尿だけでしたら、最近は何か特別なことがない限り腎生検はいたしません。ですから、腎生検の適応になるのは血尿とタンパク尿がある程度持続してある人を対象としています。以前はタンパク尿が1日1g以上だったら腎生検をしていました。最近、飯島先生もおっしゃったように早く見つけて治療した方が予後が良さそうだとということで、もっと少ない量のタンパク尿と血尿が両方あれば、腎生検いたします。飯島先生のところは、血尿、タンパク尿陽性者で腎生検した時、何割くらいの人がIgA腎症と診断されますか？

飯島——東京に来てからのデータはありませんが、神戸にいた時は、全部の腎生検の3割くらいがIgA腎症でした。ネフローゼなども入っていたので、かなり多いと思います。血尿、タンパク尿のグループの中では6~7割がIgA腎症だと思っております。

IgA腎症について

秦——日本の学校検尿というのは小児における腎炎の早期発見に非常に役に立っていると考えて良いということですね。IgA腎症が主体であるとおっしゃいましたが、病型としてはいくつがあるのでしょうか？

飯島——一般的には組織学的な重症度で評価していることが多いです。多くはメサンギウム増殖の程度で判断します。メサンギウム増殖は予後因子を調べているのですが、びまん性にメサンギウム増殖が見られる人は予後が悪いことがわかっておりますので、そういう人は区別して、予後が不良と考えられる場合にはアグレッシブな治療を行っています。15年以上前から多施設の臨床試験が始まっております。

五十嵐——組織学の点で大変興味深いことがあります。例えば中学生で、1日0.5g程のタンパク尿と血尿を示す症例がございます。タンパク尿の量が多いほど慢性腎炎は悪いと昔から言われていますので、タンパク尿が0.5gくらいだとたいしたことないと皆さん考えます。しかし、腎生検すると半月体形成、単核球の糸球体や間質への浸潤といった非常にアクティブな症例がございます。ですから、タンパク尿が少ないからといって、将来腎機能が悪化することはないと臨床的には言えないのではないかと私は考えております。飯島先生はいかがですか？

飯島——そうだと思います。もちろん、タンパク尿が多いというのはかなり悪いのですが、昔の腎生検の適応の1日1gというのを越えていなくてもかなり重症な人がいらっしゃいますので、腎生検は重要だと思います。

秦——病気の成り立ちとしてはメサンギウムにIgAが溜まってくる。そのIgAに対してメサンギウムが反応を起こして増殖してくるということですか？

飯島——一般的にはそう考えられておりますが、正直なところ、本当に詳しいメカニズムはまだわかっておりません。

秦——私もたまたま糸球体のパイオプシーを見せていただくことがあるのですが、すごく進んでいるものとそうでないものがある、ステージが随分と違います。年齢とは関係なしに重症化している症例があるというのは、何か体質的、または遺伝的なバックグラウンドがそのベースにあるのでしょうか？

飯島——いろいろと調べられているのですが、単遺伝子的なものではないと思います。IgA腎症に特異的な遺伝子座があるという報告も今はあります。ただ、日本人ではっきりしているかというところが残念ながらわかっていません。また、進展に関係する遺伝子のpolymorphismが関係しているのではないかという報告もありますが、本当にそれが正しいのかもまだわかっておりません。

五十嵐——飯島先生がおっしゃったように、IgA腎症は慢性糸球体腎炎などが原因で行う腎生検でdetectできる腎炎の中で一番頻度の多い病気で、しかも大人にも見られますので、腎炎としてはcommonな病気です。恐らく糖尿病と同じように何かgenetic factorがあって、1つの病気が原因ではなく、種々な原因があるのではないかと考えられます。IgA型のimmune complexが糸球体のメサンギウムに沈着していることは間違いないのです。しかし、恐らく正常でも少量のIgA immune complexは常にできていますし、腎臓にもできる可能性があります。その量が多いのか、あるいはできたもの



秦 順一