

#### D. 考察

プライオリティーリストの作成を行い、あらためて小児薬用量の設定や脱カプセルの問題など小児の問題を知ることができた。しかし、すべての薬剤について必要性を学会として理解を得る事につとめる必要がある。また、適応外使用の問題を解決しようとする若い医師を育成し、現在の多忙な委員だけではスピードアップを図れないため学会の総力を挙げての検討が必要と思われる。一方製薬業界の協力を得にくいいため、それらに対する対策(インセンティブ) の検討が必要である。

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

日本小児腎臓病学会薬事委員会

矢田菜穂子、本田雅敬、飯島一誠、大友義之、土屋正巳、伊藤拓

連絡先

矢田菜穂子 国立成育医療センター治験管理室

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-5494-7120

FAX: 03-3417-5691

E-mail: n-yata@wakayama-med.ac.jp

原稿枚数：枚

図表枚数：図 2 枚、表 2 枚

見出語：

適応外使用実態調査、医学薬学上公知、ネフローゼ症候群、シクロホスファミド、メチルプレドニゾロン

## 要旨

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を行った。特発性小児ネフローゼ症候群患者 2234 人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 165 人(7.4%)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 278 人(12.4%)であった。頻回再発型ネフローゼ症候群患者 905 人のうち、シクロホスファミドを使用した患者は 148 人(16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 260 人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した患者は 154 人(59.2%)であった。小児腎臓病を専門とする医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていた。研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請が行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

## 序言

小児科領域で日常的に用いられている医薬品のうち、適応外使用とみなされる医薬品は4割程度あるといわれている。適応外使用そのものは違法ではないが、医師が保険適応となる病名をつけることによって健康保険から支払いが行われており、特定共同指導の際に返還を求められる場合がある。また、適応外使用の場合、医薬品副作用被害救済制度の対象外となる可能性がある。

適応外使用の問題解決のために、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」が発出され、この通知により、学会等からの要望があり、その医薬品の使用が医療上必要で、効能・効果、用法・用量が医学薬学上公知と認められた場合、臨床試験を新たに実施することなく承認を取得することが可能となった。この通知に基づいた申請により小児科領域でも既に6品目で新たに効能・効果、用法・用量の承認がなされている<sup>2)</sup>。

今回、日本小児腎臓病学会薬事委員会は、米国などで既にネフローゼ症候群に対して承認されている、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について適応外使用実態調査を行った。

## 対象・方法

日本小児腎臓病学会評議員のうち小児腎臓病を専門とする評議員の医療機関56施設に、適応外使用実態調査の質問紙表(図1)を電子メールあるいはファックスにて送信し、回答を記入した質問紙表をファックスにて返信を依頼した。

## 成績

適応外使用実態調査の質問紙表を依頼した医療機関のうち全医療機関から回答を得た。集計結果を表1と表2に示す。特発性ネフローゼ症候群2234人のうち、シクロホスファミドを使用した症例は165人(7.4%)、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した症例は278人(12.4%)であった。頻回再発型ネフローゼ症候群905人のうち、シクロホスファミドを使用した症例は148人(16.4%)、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群260人のうち、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した症例は154人(59.2%)であった。いずれも健康保険から支払いが行われなかった症例はなかった。

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用した特発性ネフローゼ症候群278人のうち、免疫抑制剤を併用した症例はシクロスポリン78人(28.1%)、ミゾリビン12人(4.3%)、シクロホスファミド8人(2.9%)、アザチオプリン8人(2.9%)であった。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを使用したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群154人のうち、免疫抑制剤を併用した症例はシクロスポリン64人(41.6%)、ミゾリビン8人(5.2%)、シクロホスファミド3人(1.9%)、アザチオプリン3人(1.9%)であった。

## 考察

適応外使用とは、薬事法による製造、輸入の承認を受けている医薬品であって、その医薬品が承認を受けている効能、効果以外の効能、効果を目的とした医療における使用、または承認を受けている用法、用量以外の用法、用量を用いた使用とされている<sup>1)</sup>。適応外使用が行われている医薬品については、最近の厚生労働科学研究においてその科学的根拠の評価が実施されているところである<sup>2)</sup>。

わが国では平成9年に、日米EU医薬品規制調査国際会議における合意(ICH-GCP)を受け、GCP(good clinical practice)が施行された<sup>3)</sup>。GCPは臨床試験の品質基準で、これを遵守することにより、被験者の権利、安全性及び福祉が保護され、臨床試験データは信頼できるという公的な保証が与えられる。平成12年にはICH-GCPに基づき、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が定められた<sup>4)</sup>。これには、小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られているとして、小児適応の開発、小児の用量設定等のための臨床試験を推進している。投与量、安全性、有効性などを評価せずに薬を投与するということは適切に管理され、危険性を最低限に抑えられた環境で行われる臨床試験よりはるかに危険である。しかしながら、製薬企業にとって利益が見込めない等の理由で、このガイダンスが発出されたのちも小児適応の開発、小児の用量設定等のための臨床試験が進んでこの問題が解決に向かっているとは言い難い<sup>5)</sup>。

適応外使用の問題を解決するために、厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、研第4号、医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」が発出され<sup>6)</sup>、適応外使用が行われている医療用医薬品で、その適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためにはその適応外使用の効能・効果、用法・用量について薬事法による製造、輸入の承認を受けべきであるとされた。下記のように適応外使用に係る効能、効果等がその資料により医学薬学上公知であると認められる場合には、それらを基に臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく、その効能、効果の承認が可能となった。

- (1)外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度、またはこれに相当する制度を有している国、例えば米国）において、既にその効能、効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- (2)外国において、既にその効能、効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文または国際機関で評価された総説等がある場合
- (3)公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

今回適応外使用実態調査を行った、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はいずれも米国などで既にネフローゼ症候群に対して承認されている。今回

の調査から、小児腎臓病を専門とする医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていることが確認できた。今後医学薬学上公知として上記通知に基づいた申請を行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

#### 結論

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を行った。小児腎臓病を専門とする医療機関でシクロホスファミド、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムはいずれも特発性小児ネフローゼ症候群患者に対し高い割合で適応外使用が行われていた。研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいた申請を行われるよう、日本小児腎臓病学会から要望書の提出を行う予定である。

#### 文献

- 1) 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 研第 4 号、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」平成 11 年 2 月 1 日.
- 2) 土田尚: 小児用医薬品の承認審査, 日小児会誌 108 : 1201-1204, 2004.
- 3) 本田雅敬: 厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」(主任研究者: 大西鐘壽) 平成 15 年度研究報告書.
- 4) 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成 9 年 3 月 27 日
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知, 医薬審第 1334 号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」平成 12 年 12 月 15 日.
- 6) 中村秀文: 小児における適応外使用解決の方法論, 日児臨薬誌 16 : 15-17, 2003.

The off-label use fact-finding of cyclophosphamide and methylprednisolone sodium succinate for primary nephrotic syndrome in children

The Pharmaceutical Affairs Board, The Japanese Society for Pediatric Nephrology

Nahoko Yata, Masataka Honda, Kazumoto Iijima, Yoshiyuki Otomo, Masami Tsuchiya, and Hiroshi Ito

The off-label use fact-finding of cyclophosphamide methylprednisolone sodium succinate for primary nephrotic syndrome in children was performed. Cyclophosphamide was off-label-used for 165 (7.4%) of 2234 children with primary nephrotic syndrome. Methylprednisolone sodium succinate was off-label-used for 278 (12.4%) of 2234 children with primary nephrotic syndrome. Cyclophosphamide was off-label-used for 148 (16.4%) of 905 children with frequent relapsing primary nephrotic syndrome. Methylprednisolone sodium succinate was off-label-used for 154 (59.2%) of 260 children with steroid-resistant primary nephrotic syndrome. The off-label use of cyclophosphamide methylprednisolone sodium succinate for primary nephrotic syndrome in children was frequent in the hospitals specialized pediatric nephrology. The Japanese Society for Pediatric Nephrology will demand the application based on "The management of off-label-used drug".

key words:

off-label use, fact-finding, nephrotic syndrome, cyclophosphamide, methylprednisolone

適応外使用実態調査

日本小児腎臓病学会薬事委員会

貴施設名・診療科名：

2002年1月1日から2004年12月31日までの3年間に、貴施設および関連施設で診療した18歳以下の特発性小児ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

質問は全13問です。

シクロホスファミド：エンドキサン<sup>®</sup>、メチルプレドニゾン：ソルメドロール<sup>®</sup>他

Q1-Q6は、特発性ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

Q1. 貴施設および関連施設で診療した特発性ネフローゼ症候群の患者数をご記入下さい。

人/3年間

Q2. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者のうちシクロホスファミドを使用した患者数をご記入下さい。

人/3年間

Q3. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者のうちメチルプレドニゾンパルス療法を行った患者数をご記入下さい。

人/3年間

Q4. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者に行ったシクロホスファミドに対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。

回/3年間

Q5. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者に行ったメチルプレドニゾンパルス療法に対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。

回/3年間

Q6. Q1.の特発性ネフローゼ症候群患者にメチルプレドニゾンパルス療法を行った際に併用した薬剤の商品名と、その薬剤を併用した患者数をご記入下さい。

1. 薬剤名：	併用患者数：	人/3年間
2. 薬剤名：	併用患者数：	人/3年間
3. 薬剤名：	併用患者数：	人/3年間

図 1-1



Q7-Q9 は、頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

Q7. 貴施設および関連施設で診療した頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者数をご記入下さい。

人/3年間
-------

Q8. Q7. の頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者のうちシクロホスファミドを使用した患者数をご記入下さい。

人/3年間
-------

Q9. Q7. の頻回再発型またはステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に行ったシクロホスファミドに対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。

回/3年間
-------

Q10-Q13 は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者についてご回答下さい。

Q10. 貴施設および関連施設で診療したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者数をご記入下さい。

人/3年間
-------

Q11. Q10. のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者のうちメチルプレドニゾンパルス療法を行った患者数をご記入下さい。

人/3年間
-------

Q12. Q10. のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に行ったメチルプレドニゾンパルス療法に対して健康保険から費用が支払われなかった回数をご記入下さい。

回/3年間
-------

Q13. Q10. のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にメチルプレドニゾンパルス療法を行った際に併用した薬剤の商品名と、その薬剤を併用した患者数をご記入下さい。

1. 薬剤名 :	併用患者数 :	人/3年間
2. 薬剤名 :	併用患者数 :	人/3年間
3. 薬剤名 :	併用患者数 :	人/3年間

図 1-2

表1 集計結果(Q1-5, Q7-12)

項目	総計	平均値(最小値-最大値)	メディアン
Q1	2234 人	39.8 人(5-192 人)	30.0 人
Q2	165 人	2.9 人(0-27 人)	1.0 人
Q3	278 人	5.0 人(0-30 人)	2.0 人
Q4	0 人	-	-
Q5	0 人	-	-
Q7	905 人	16.2 人(0-70 人)	11.0 人
Q8	148 人	2.6 人(0-19 人)	1.0 人
Q9	0 人	-	-
Q10	260 人	4.6 人(0-30 人)	3.0 人
Q11	154 人	2.8 人(0-27 人)	2.0 人
Q12	0 人	-	-

表2 メチルプレドニゾロンナトリウム使用時に併用した主な薬剤(Q6, Q13)

併用薬剤	特発性ネフローゼ症候群 278人	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 154人
免疫抑制剤		
シクロスポリン	78人(28.1%)	64人(41.6%)
ミゾリビン	12人(4.3%)	8人(5.2%)
シクロホスファミド	8人(2.9%)	3人(1.9%)
アザチオプリン	8人(2.9%)	3人(1.9%)
抗凝固薬		
ヘパリン	82人(29.5%)	38人(24.7%)
ジピリダモール	63人(22.7%)	49人(31.8%)
ウロキナーゼ	50人(18.0%)	20人(13.0%)
ワルファリンカリウム	31人(11.2%)	18人(11.7%)

(複数の医療機関より回答のあった主な併用薬のみ)

## 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」

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

1. 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）

2. 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）

3. 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、びまん性メサングウム増殖）：

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（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(1)。わが国では、1年間に約1300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)(2)。しかし、80%は再発を起こし(3)、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する(4)。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。

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でコンセンサスに基づく方法で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。

## 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;116:623-32.
- 2) Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982;57:544-8.
- 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;8:769-76.
- 4) Anonymous. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 1982;306:451-4.

#### 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掲載                      |

## 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  $40 \text{ mg/hr/m}^2$  以上) + 低アルブミン血症 (血清アルブミン  $2.5 \text{ g/dL}$  以下)
- 2) ステロイド感受性ネフローゼ症候群: プレドニゾロン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
- 3) 再発: 寛解後尿蛋白  $40 \text{ mg/hr/m}^2$  以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白  $100 \text{ mg/dl}$  以上を 3 日間示すもの

### 治療指針

#### 初発時の治療

##### プレドニゾロン

- (1)  $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $2.0 \text{ mg/kg}$  標準体重/日) 分 3 連日投与 4 週間 (最大  $80 \text{ mg}/\text{日}$ )
- (2)  $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $1.3 \text{ mg/kg}$  標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間 (最大  $80 \text{ mg}/\text{回}$ )  
ただし、(2) の減量方法にかんしては、主治医の裁量にゆだねられる部分大きい。  
(注 1、2、3、4)

#### 再発時の治療

##### プレドニゾロン A または B を選択

- (A)
- (1)  $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $2.0 \text{ mg/kg}$  標準体重/日) 分 3 尿蛋白消失確認後 3 日まで (最大  $80 \text{ mg}$ )
  - (2)  $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $1.3 \text{ mg/kg}$  標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間 (最大  $80 \text{ mg}/\text{回}$ )
- (B)
- (1)  $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $2.0 \text{ mg/kg}$  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  $80 \text{ mg}/\text{日}$ )
  - (2)  $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $2.0 \text{ mg/kg}$  標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間 (最大  $80 \text{ mg}/\text{回}$ )
  - (3)  $30 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $1.0 \text{ mg/kg}$  標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間 (最大  $40 \text{ mg}/\text{回}$ )
  - (4)  $15 \text{ mg/m}^2/\text{日}$  (約  $0.5 \text{ mg/kg}$  標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間 (最大  $20 \text{ mg}/\text{回}$ )

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大きい。  
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 か月以内など微小変化型以外の病型が疑われる場合、プレドニゾロ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、スタディー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いえない。

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か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等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によると、6割が上記に示す8週の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）等の教科書においても、8週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かんして、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等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

### I. 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るため（1）、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に、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法が検討されたが、投与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法のいかんにかかわらず不十分であった（2、3）。以後ステロイド投与法の検討は初発時のステロイド投与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週と約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(4-6)。本邦ではUedaらがプレドニゾロンを初発時8週と5か月間投与し、以後の再発は5か月投与のほうが少ないと報告した(7)。さらに、本邦において、吉川らは、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がないことを明らかにした(8)。

ステロイドにかんして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(9)。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、我々が改めて既存の文献等を再解析したとしても、異なる結論が得られることはありえない。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、現時点の我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、受け入れがたい。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、今後のさらなる精度の高い治療研究が望まれるからである。

今回実施したアンケートによると、特発性ネフローゼ症候群初発時のステロイド治療にかんしては、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か月未満」、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か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4割を占める事実は無視できない。初期投与量にかんして、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、コクランレビュー等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)にかんするエビデンスについて配慮する必要があるが、特発性ネフローゼ症候群の30%強は再発しないので、全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。その際の最大量にかんして、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があるが、恐らく存在しない。

従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、プレドニゾロン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かんしては、プレドニゾロン1.3 mg/kgという投与量と隔日投与という投与方法(8)にかんして、過半数のコンセンサスが得られている。投与期間にかんしては、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、頻回再発型等の病型を早期に

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、我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もので、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大量は問題であるが、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いえない。そのような事情が、実際今回のアンケート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。

## II. 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法に関してはさらに複雑である。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、約半数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て、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。その点にかんして、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の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、頻回再発と診断するためには ISKDC に準じた治療が適している。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等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を減少させることを目的にシクロスポリン

等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、近年の我が国の小児慢性特性疾患治療研究事業の見直し等の実情を鑑みると、患者家族の経済的負担等の問題もあり、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か月までの治療期間」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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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かんして、3 か月以上のプレドニゾン投与では、2 か月の治療 (標準法) と比較して、治療終了後 12~24 か月までの再発が少ない。さらに、最高 7 か月までは治療が長いほど再発が減る。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か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、分割投与でも一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。

#### <今後の治療研究にかんして>

●治療期間が7か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か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か月の隔日投与を行

う治療法と2か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ドブコントロールトリアル(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。
- 実際の臨床の場合において、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が考慮される。
- 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ーは、今後考慮されなければならない。
- 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 Padiatrische Nephrologie. Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Eur J Pediatr 1981;135:229-237.
- 4) Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische 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.