

- 6) Ehrich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr 1993;152:357-61.
- 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—. 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

## 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か月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12か月間に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fos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<sub>0-4</sub> (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 (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でも、大多数が上記のISKDC等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つかえないであろう。

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薬の副作用が出現するためステロイド剤からの離脱並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fosファミドあるいはクロラムブシルの8週間投与及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、ミゾリピンの3剤が挙げられる。

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。

### I. 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 (4-5)。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ヵ月から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 (1)。

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ヵ月間はトラフ値80-100 ng/mlとし、7ヵ月目からはトラフ値60-80 ng/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勘案すると、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イ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ンプ値から 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。

## II. 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/day 8 週間) は Barratt 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、2mg/kg/day 8 週間では無効とされている (11)。また、2mg/kg/day 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 200-300 mg/kg 以内にとどめるべきである (2)。

## III. ミゾリビン治療

ミゾリビンは日本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 4mg/kg/day 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 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ビン群の再発率は placebo 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。従って、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, Ehrlich 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;62:1102-110.6

- 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.

## ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療

### 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 2.5g/dl 以下

### 治療指針

プレドニゾン：1mg/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/day 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 か月)

トラフ値 80-100 ng/ml (3 か月～1 年)

トラフ値 60- 80 ng/ml (1 年以降)

#### (2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾン 20～30mg/kg/回(最大 1g) 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ン投与時はプレドニゾン投与を中止する。

\* (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 か月～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%が腎不全にいたる

(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%をしめる。

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）をうわまわっていた。前者では、腎生検所見が単状分節性糸球体硬化症の場合、メチルプレドニゾン大量療法+シクロスポリン+プレドニン併用を選択し、微小糸球体変化の場合、シクロスポリン+プレドニン併用またはメチルプレドニゾン大量療法単独+プレドニ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（1）。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というものは存在しない。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、アンケート結果に基づき我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。

## I. 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  $60\text{mg}/\text{m}^2$  連日投与 4 週間および  $40\text{mg}/\text{m}^2$ , 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かまわないと思われる。原発性ネフローゼ症候群の中でも、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  $2.5\text{g}/\text{dl}$  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。

## II. 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 か月以上にわたるステロイド投与が推奨されている（2, 3）。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療法との併用が望ましい。

### III. 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 (3–6mg/kg/day) とプレドニゾンの併用6か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7mg/kg/day、27.5か月)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ンの併用療法がもっと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、最終的結論をだ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)。高用量長期投与はたし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か月間のトラフ値100–150ng/mlは許容範囲と考えられる。ただしトラフ値100ng/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60–80ng/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。

### IV. 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

ニゾロン経静脈投与 (30mg/kg、最大 1g) 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 か月で 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 例が完全寛解する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 Suppl.* 1997;51: 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;34:618-25.
- 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,

- Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;43:1377-84.
- 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):1820-5.
  - 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;56:2220-6.
  - 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;43:10-8.
  - 9) Patrick Niaudet, the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr.* 1994;125:981-6.
  - 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;61:1801-5.
  - 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;14:303-7.
  - 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;43:84-8.
  - 15) Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:245-50.

- 16) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1232-6.
- 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;10:590-3.

小児薬物療法根拠情報収集事業用プライオリティリスト

別添3

学会名: 小児腎臓病学会

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり				備考	
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏		他
サイクロフォス ファミド	頻回再発型ネフロロー ゼ症候群の効能追 加	1歳以上の小児	1	2)-(イ)-①	(ア)-① (イ)-③ (ウ)-③	○	○	○			コクランレビュー、欧米の教科書でも第一選択薬とされている。メタアナリシスでの有用性は確立されている。日本で高頻度で使用されている
ソルメドロール	ステロイド抵抗性ネ フロローゼ症候群の効 能追加	1歳以上の小児	2	2)-(ア)-①	(ア)-① (イ)-② (ウ)-①	○	×			イタリア、ベルギー、オーストリア	小児の末期腎不全の20%を占める重篤な疾患で、海外では古くから承認されている。すでに教科書レベルである。日本の60%の患者に使用されている。症例数が少なく今から臨床試験を行うのは難しい。
セルセプト	腎移植の小児への 適応拡大	1歳以上の小児	3	3)-(イ)-①	(ア)-① (イ)-① (ウ)-③	○	○	○			海外では承認され、小児薬用量も設定されている。わが国の小児腎移植で半数以上が使用されている。小児の適正な薬用量の設定が必要
ミンリピン	頻回再発型ネフロロー ゼ症候群の効能追 加	1歳以上の小児	4	2)-(イ)-①	(ア)-? (イ)-③ (ウ)-③	×	×	×		中国 韓国	すでに本邦では広範に利用されている。また10歳以下では頻回再発の抑制効果はRCTで認められている。ネフローゼでは安全な長期に使用できる薬剤が必要である。
ヒドロクロルチア ジド	高カルシウム尿症の 効能追加	乳児を含む小児	5	2)-(ア)-①	(ア)-② (イ)-③ (ウ)-①	○	○			オーストリア ベルギー	教科書レベルである。成人でのエビデンスはある。小児での薬用量設定もある。小児でのデント病使用へのエビデンスもある。他の薬剤はない。小児では放置すると成人期に入ってから腎不全になる可能性がある。

小児薬物療根拠情報収集事業用プライオリティリスト

要望医薬品	要望内容の概要 (効能, 剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で適応あり				備考	
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏		他
アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (エナラプリル, リシノプリル)	腎保護作用, 腎炎の蛋白尿減少の効能追加と高血圧の小児への適応拡大	乳児を含む小児	6	高血圧に対しては2)-(イ)-② その他に対しては2)-(イ)-①	(ア)-①(高血圧) (イ)-②(高血圧, 腎保護) (ウ)-①(高血圧)	○(高血圧)					小児高血圧特に腎性高血圧では第一選択薬として広く使用されているが小児での適応は日本ではない。米国では小児の適応は取れている。腎保護作用としては現在有効な他の薬剤が無く, 末期腎不全までの期間の延長, あるいは防ぐことが考えられるがエビデンスレベルの高い論文は少ない。まず高血圧で認められるべきである
アンギオテンシンレセプター阻害剤(ロサルタン)	腎保護作用, 腎炎の蛋白尿減少の効能追加と高血圧の小児への適応拡大	乳児を含む小児	7	高血圧に対しては2)-(イ)-② その他に対しては2)-(イ)-①	(ア)-①(高血圧) (イ)-②(高血圧, 腎保護) (ウ)-①(高血圧)	○(高血圧)					小児高血圧特に腎性高血圧では第一選択薬として広く使用されているが小児での適応は日本ではない。米国では小児の適応は取れている。腎保護作用としては現在有効な他の薬剤が無く, 末期腎不全までの期間の延長, あるいは防ぐことが考えられるがエビデンスレベルの高い論文は少ない。まず高血圧で認められるべきである

参考文献一覧

別添4

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	小児腎 臓病学 会	エンドキ サン	シクロホス ファミド	immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. Kidney International	Durkan AM et al.	Kidney International 59:1919- 1927, 2001		小児微小変異型ネフローゼ症候群 の多くは頻回に再発するため、再発 を防止する目的で今まで各種免疫 抑制薬が使用されてきた。本論文で は、小児微小変異型ネフローゼ症候 群治療における各種免疫抑制薬の benefitsとharmsを明らかにする目的 で、1966年～1999年の間に報告され たrandomized controlled trials (RCTs)を包括的にreviewして解析し ている。その結果によれば、シクロホ スファミドは小児微小変異型ネフロー ゼ症候群の再発を有意に抑制するこ とが明らかになった。	
2				A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children.	Latta K et al.	Pediatric Nephrology 16:271-282, 2001		本論文では、小児微小変異型ネフロー ゼ症候群治療におけるシクロホスファミ ドの有用性と安全性について、過去に 報告された38論文(対象患者数は1504 例)を包括的にreviewして解析してい る。その結果によれば、効果と安全性か らみたシクロホスファミドの投与量と投与 期間は、2～3 mg/kg体重/日を8～12週 間投与するのが適当と結論づけられた。	
3				Controlled trial of cyclophosphamide in steroid- sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood.	Barratt TM et al.	Lancet 2:479-82, 1970		本論文はシクロホスファミド投与に よって小児ステロイド反応性ネフロー ゼ症候群の再発頻度が減少すること を初めて報告したコントロール研究で ある	
4				A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid- responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood	Chiu J 他	J Pediatr 82:607-13, 1973		本論文はシクロホスファミド投与に よって小児ステロイド反応性微小変 異型ネフローゼ症候群の再発頻度 が減少することを報告したプロスペク ティブなコントロール研究である	

参考文献一覧

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
5				Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children	なし	Lancet 2:423-7, 1974		本論文はシクロホスファミド投与によって頻回再発型小児ネフローゼ症候群の再発頻度が減少することを報告したプロスペクティブなコントロール研究である	
6				Nephrotic syndrome.	Vogt BA他	Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1756		小児科医が一般的に使用する教科書に記載	
7				Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome	Niaudet P	Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.551-		小児腎臓病の一般的に使用されている教科書に記載	
8				Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. The Cochrane database of systematic reviews volume	Durkan A et al.	The Cochrane database of systematic reviews volume (2).		コクランレビューで第一選択に掲載	
9				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	日本小児科 学会誌109: 1066-1075, 2005		日本の診療ガイドラインに記載	

参考文献一覧

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
10				Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE).	Hogg RJ他	Pediatrics 105:1242-9, 2000		米国の診療ガイドラインに記載	
11				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グルブレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査	矢田菜穂子 他	日本小児科 学会誌109: 775-779, 2005		小児腎臓病学会の使用実態調査ではステロイド感受性頻回再発型ネフローゼ症候群でシクロホスファミドを使用した患者は905人中148人(16.4%)を占める	

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
1	小児腎臓病学会	ソルメドロール	コハク酸メチルプレドニゾン	Intravenous methylprednisolone and aral alkylating agent therapy of prednisolone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow up	Tune BM 他	Clinical Nephrology 43: 84-8, 1995		32例(1.2歳から17歳(平均5.7歳)のステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群に頻回のメチルプレドニゾン(30回/82ヶ月)と免疫抑制剤を使用し、平均6.3年の観察で21例が寛解し、3例は末期腎不全になった。過去の報告(5年で20-60%)より明らかに腎不全の率が少なかった	
2				Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agent	Mendoza SA 他	Pediatric Nephrology 4: 303-7, 1990		23例のステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群1.2歳から16歳(平均7.6歳)に頻回のメチルプレドニゾンを使用し平均46ヶ月の観察で12例が寛解し、1例が末期腎不全になった。明らかに良好な寛解率であった。	
3				Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone.	Wald FB 他	Pediatr Nephrol 12: 397-400, 1998		10例(2-14歳)の真状分節性糸球体硬化症を苦なったステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群にメチルプレドニゾン30mg/kgを計14回とシクロスポリンを使用し8例が完全寛解し、1例が腎不全になった。約2年の観察期間。	
4				Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome.	Mori K 他	Pediatr Nephrol 19:1232-6, 2004		10例のステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群のシクロスポリン、エンキキサンとの効果がなかった症例にメチルプレドニゾン30mg/kgを21回から42回使用し、8例が寛解し、2年の観察では1例も腎不全に至っていない。	
5				Nephrotic syndrome in childhood	Eddy AA 他	Lancet 362: 629-39, 2003		総説にステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群に対してメチルプレドニゾンの有用性を紹介	
6				Treatment of childhood nephrotic syndrome	Mendoza SA 他	J Am Soc Nephrol 3: 889-94, 1992		総説にステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群に対してメチルプレドニゾンの有用性を紹介	
7				Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults	Tune BM 他	J Am Soc Nephrol 8: 824-32, 1997		総説にステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群に対してメチルプレドニゾンの有用性を紹介	
8				Dilemma of focal segmental glomerular sclerosis	Cortes L 他	Kidney Int 49: S57-63, 1996		総説にステロイド抵抗性ネフロローゼ症候群に対してメチルプレドニゾンの有用性を紹介	

参考文献一覧

番号	学会名	学名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
9					Nephrotic syndrome	Vogt BA, 他	Behrman RE, et al. eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1756		小児科医が最も良く使用する国際的な教科書に記載	
10					Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome	Niaudet P 他	Avner ED, et al. eds. Pediatric Nephrology. 5 <sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.565		小児腎臓病医が最も良く使用する国際的な教科書に記載	
11					Evaluation and management of proteinuria and nephritic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE).	Hogg R 他	Pediatrics 105:1242-9, 2000		米国の診療ガイドラインに記載	
12					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	日本小児科 学会誌109: 1066-1075, 2005		日本の診療ガイドラインに記載	
13					Interventions for idiopathic steroidoresistant nephrotic syndrome in children	Habasshy D	Cochrane Database Syst Rev 2005		現在ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にエビデンスレベルの高い明らかなに有効とされている治療法は存在しない	

参考文献一覧

番号	学会名	販売名	一般名	文献題名	著者名	文献発表 先、発表年	参考	文献の概要	学会見解
14				特発性小児ネフロローゼ症候群 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	矢田菜穂子 他	日本小児科 学会誌109: 775-779, 2005		小児腎臓病学会の使用実態調査ではステ ロイド抵抗性ネフロローゼ症候群でメチルプ レドニンを使用した患者は260人中154人 (59.2%)を占める	
15				Treatment practices of FSGS among North American pediatric nephrologists	Vehaskari MV他	Pediatric Nephrol 13: 301-303, 1999		北米の小児腎臓専門医のうちステロイド 訂正ネフロローゼ症候群を伴った巣状分節 性糸球体硬化症にソルメドロールは28.1% の医師が良く使用し, 68.5%の医師が 時々使用している。	
16				The 1998 report of the Japanese National Registry date on pediatric end-stage renal disease patients	S.Hattori他	Pediatr Nephrol, 2002, 17: 456-461		小児の末期腎不全の約20%は巣状分節 性糸球体硬化化症による	