

厚生労働科学研究研究費補助金
小児疾患臨床研究事業

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

平成 18 年度 研究報告書

主任研究者 飯島 一誠

平成 19 (2007) 年 4 月

厚生労働科学研究研究費補助金(小児疾患臨床研究事業)

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の
検討・確立に関する研究

研究班構成員

	氏名	所属	職名
主任研究者	飯島一誠	国立成育医療センター腎臓科	医長
分担研究者	本田雅敬	東京都立八王子小児病院	副院長
	服部元史	東京女子医科大学腎臓小児科	教授
	森田研	北海道大学病院泌尿器科	助手
	和田尚弘	静岡県立こども病院腎臓内科	医長
	木村利美	東京女子医科大学病院薬剤部	副部長
	土田尚	国立成育医療センター総合診療部	医員
	相川厚	東邦大学腎センター	教授
研究協力者	宍戸清一郎	東京都立清瀬小児病院泌尿器科	医長
	中村秀文	国立成育医療センター治験管理室	室長
	大橋靖雄	東京大学医学部生物統計	教授
	後藤芳充	名古屋第二赤十字病院小児科	副部長
	野津寛大	神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学	助手
	亀井宏一	国立成育医療センター腎臓科	医員
	中山真紀子	国立成育医療センター腎臓科	レジデント
	大塚泰史	佐賀大学医学部小児科	医員
	佐古まゆみ	国立成育医療センター腎臓科	臨床研究フェロー
	西野由紀	国立成育医療センター腎臓科	研究員
オブザーバー	内田智昭	中外製薬	
	大槻 聡	中外製薬	

目 次

I. 総括研究報告	
小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、 用法・用量の検討・確立に関する研究	1
飯島一誠	
II. 分担研究報告	
1. わが国の小児腎移植成績に関する研究	10
本田雅敬	
2. 小児腎移植におけるミコフェノールモフェチルの薬物動態に関する検討	16
服部元史	
3. 小児腎移植におけるタクロリムス併用下のミコフェノール酸 AUC に関する研究	20
森田研	
4. 腎以外に多くの合併症を有する小児腎移植患児におけるミコフェノール酸モフェチルの検討	25
和田尚弘	
5. 小児腎移植におけるミコフェノール酸の薬物動態に関する研究	29
木村利美	
6. 質の高い、小児腎移植ミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、 臨床試験実施のために	34
土田尚	
7. シクロスポリン併用下小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチル導入前後 の臨床的急性拒絶反応ならびに定期生検における組織学的急性拒絶反応の頻度と 成長に関する研究	55
相川厚	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	P-1
IV. 研究成果の刊行物・印刷	P-3
V. 資料	S-1
研究実施計画書、説明同意文書、アセント文書、腎生検病理組織標本送付手順書 薬物動態検査手順書、検体取引輸送依頼表、採血記録表、症例登録票、症例管理題 台帳、治療経過報告書、治療後追跡調査書、有害事象緊急報告書、ミコフェノール 酸モフェチル添付文書	

- I. 総括研究報告
- II. 分担研究報告

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究事業)
総括研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、
用法・用量の検討・確立に関する研究 (H17-小児-002)

主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗薬であり、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、用法・用量や有効性・安全性が確立され、米国等で承認されている。一方、わが国では、MMF は成人の腎移植には適応が取得されているが、小児腎移植には適応は取得されておらず、多くの小児腎移植患者で適応外使用されている。

本研究は、わが国の小児腎移植において、MMF の薬物動態、有効性・安全性を検討し、用法・用量を確立するとともに、本研究結果をわが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料とすることを目的とする。また、本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことも目的のひとつである。

本年度は、前年度に行った「わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査」および「米国での承認データの評価」を参考にして、わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験プロトコールを作成し、各施設の倫理委員会での審査・承認を経て試験を開始した。試験プロトコールの概要としては、米国での小児承認データと比較可能な Single-arm, open-label study (症例数 50 例) とし、エンドポイントは、有効性の主要評価項目を移植後 6 ヶ月間に生検で急性拒絶反応が証明された患者の割合とし、MMF 薬物動態等を副次的評価項目とした。また、安全性評価項目を有害事象発現割合とした。

分担研究者

本田雅敬
東京都立八王子小児病院副院長
服部元史
東京女子医科大学腎臓小児科教授
森田研
北海道大学病院泌尿器科助手
和田尚弘
静岡県立こども病院腎臓内科医長
木村利美
東京女子医科大学病院薬剤部副部長
土田尚
国立成育医療センター総合診療部医員

相川厚
東邦大学腎センター教授

A. 研究目的

腎移植は、腎不全の最終治療であり、腎不全患者、なかでも小児期腎不全患者のQOLの改善に最も有効な治療法である。シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤の登場により、腎移植成績は飛躍的に向上したが、その腎毒性などの副作用から他の免疫抑制剤の開発が期待されてきた。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は最近開発された代謝拮抗剤であり、IMPDH阻害作用により de novo のプリン生合成を阻害し、GTP を枯渇させることにより広く免疫抑制効果を発揮する薬剤である。海外では、腎移植、心移植、肝移植において良好な成績が報告され、広く使用されている。また、海外では、小児腎移植においても良好な成績が示され、薬物動態も明らかにされ、既に有効性・安全性や用法・用量が確立、米国等で承認されている。

わが国においても、成人の腎移植における MMF の用法・用量は確立され、腎移植後の難治性拒絶反応の治療および腎、心、肝、肺移植における拒絶反応の抑制に適応が取得されている。一方、小児腎移植における MMF の適応は取得されていないが、その有用性が期待され、実際には多くの患者で適応外使用されている。しかし、その投与量は、施設間でばらつきが大きく、米国での承認量よりも少ない傾向にある。すなわち、わが国の小児腎移植領域では、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、医師の判断で MMF が使用されているのが現状であり、早急に質の高い臨床試験を実施し、有効性・安全性や用法・用量を確立する必要がある。

本研究は、

- 1) わが国の小児腎移植において、MMF の有効性・安全性の確認と、薬物動態の検討を行い、用法・用量を確立し、わが国における本薬の小児腎移植適応取得のための評価あるいは参考資料となることを目指す。
- 2) 本研究を通じて、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築および体制整備を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下のメンバーに研究協力者として本研究に参加していただいた。

研究協力者

宍戸清一郎 (東京都立清瀬小児病院泌尿器科医長)、中村秀文 (国立成育医療センター治験管理室室長)、大橋靖雄 (東京大学医学部生物統計学教授)、後藤芳充 (名古屋第二赤十字病院小児科副部長)、野津寛大 (神戸大学大学院医学系研究科成育医学講座小児科学助手)、亀井宏一 (国立成育医療センター腎臓科医員)、中山真紀子 (国立成育医療センター腎臓科レジデント)、大塚泰史 (佐賀大学医学部小児科)、佐古まゆみ (国立成育医療センター腎臓科臨床研究フェロー：臨床研究実施チーム若手医師)、西野由紀 (国立成育医療センター腎臓科研究員：臨床研究実施チーム臨床研究協力者)。

また、オブザーバーとして MMF 製薬企業である中外製薬の MMF プロダクトマネージャーにも参加していただいた。さらに、統計解析及びプロトコール作成支援を株式会社スタッコムに、データマネージメントを NPO 法人日本臨床研究支援ユニットに、MMF の活性代謝産物であるミコフェノール酸(MPA)の血中濃度測定を三菱 BCL に業務委託することとした。

2. 研究方法

本年度は、昨年度末に作成した臨床試験プロトコール (案) の詳細を検討するために分担研究者及び研究協力者と 10 回以上に及ぶ研究打合せを行い、平成 18 年 9 月 10 日にプロトコール確定のために班会議を東京で開催した。その後、倫理委員会審査に必要なすべての書類を作成、平成 18 年 10 月 31 日付けで試験実施予定施設 (国立成育医療センター腎臓科、東京女子医科大学腎臓小児科、北海道大学医学部付属病院泌尿器科、名古屋第二赤十字病院小児科、静岡県立こども病院腎臓内科、東京都立清瀬小児

病院泌尿器科、東邦大学医療センター大森病院腎センター、神戸大学医学部付属病院小児科の8施設)に送付し、各施設の倫理委員会の審査・承認を受けたのち、試験を開始した。

C. 研究結果

多施設臨床試験プロトコール

前年度に行った「わが国の小児腎移植の現状とMMF使用実態調査」により、①わが国の小児腎移植数が欧米に比して極端に少ないこと、②米国及びわが国の小児腎移植でのMMF使用量は、米国等での承認用量より少ない傾向にあること、③わが国の小児腎移植では、その用量に施設間差があり、600-1,200 mg/m²/d 分2であることが明らかとなった。また、「米国での承認データの評価」より、米国ではたった一つのSingle-arm, open-label studyにより小児適応が承認されていることも明らかになった。

さらに、各施設ですでに進行中の治療プロトコールが存在し、ミコフェノール酸モフェチルの用法・用量や減量・中止基準が各施設により大きな差があるのみならず、ミコフェノール酸モフェチル以外の免疫抑制療法に関しても施設間で大きな違いを認めることが明らかとなった。すでに各々の施設でルーチンとなっている治療プロトコールを変更することは極めて困難との意見が強く、実行可能な臨床試験を行うために、各施設の現状を包含した上で、現在の世界的な治療実態から見ても妥当と考えられる投与基準の検討を重ねた。

その結果、米国での小児承認データ及び国内の成人承認データと比較可能なSingle-arm, open-label studyとすることにした。以下に、臨床試験実施計画の概要を示す。

0.1 課題名

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェ

チル(MMF)の有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究

0.2 試験計画

国内の小児腎移植患者を対象として、多剤免疫抑制剤の併用下で1年間の試験治療(MMF投与)を行う、単群の多施設共同オープンラベル臨床試験を実施する。

0.3 目的

拒絶反応抑制剤としてのMMFの有効性及び安全性を評価する。有効性の主要評価項目は腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合とし、国外小児および国内成人のヒストリカルデータと比較する。

主要評価項目(primary endpoint)

腎移植後6ヶ月の拒絶反応発現割合

副次評価項目(secondary endpoint)

腎移植後1年の生着割合、腎移植後1年の生存割合、腎生検病理組織検査による拒絶反応発現割合、有害事象発現割合

その他の評価項目

MMF薬物動態(試験治療開始後3ヶ月にFull AUC、試験治療開始後7-14日および9ヶ月にAbbreviated AUC)、腎生検病理組織検査による拒絶反応所見

0.4 対象

20歳未満の一次腎移植(生体腎移植または献腎移植)患者のうち、両親または法的保護者から本試験の参加に対する同意が得られた患者。ただし、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者、ABO血液型不適合の腎移植を受ける患者、抗ドナー抗体陽性で術前処置を要する患者、および妊産婦、授乳婦は除外する。なお、MMF投与開始時前急性拒絶反応を発現した患

者は本試験の対象としない。

0.5 試験治療

試験薬剤 (MMF) の投与を 1 年間行う。MMF は、登録後～腎移植後 7 日以前で投与可能な日から開始する (登録が終了していれば、腎移植前からの投与開始も可)。薬剤投与量は試験治療開始前に体表面積から計算し、カプセル用量が適当でない場合は、必要量を脱カプセルにて調剤し投与する。

MMF の用法・用量

600-1,200 mg/m²/日 (最高 2 g/日), 分 2, 連日, 経口または胃管などによる経管投与

0.6 併用禁止薬剤

以下の薬剤は、試験期間中の併用を禁止する。

- 1) MMF と同じ作用機序の免疫抑制剤: アザチオプリン, ミゾリピン
- 2) 生ワクチン: 乾燥弱毒生麻しんワクチン, 乾燥弱毒生風しんワクチン, 経口生ポリオワクチンなど (免疫抑制作用により発症の可能性が増加するため)

0.7 併用薬剤 (試験薬剤以外の免疫抑制剤)

試験薬剤に併用する免疫抑制剤 (メチルプレドニゾロン, シクロスポリン, タクロリムス, バシリキシマブ等) の用量, 用法は添付文書に準じた各施設レジメンに従う。

0.8 目標患者数

50 例 (MMF 薬物動態は 15 例)

0.9 試験実施予定期間

症例登録予定期間: 2007 年 1 月 ~ 2009 年 1 月 2 年間

試験実施予定期間: 2007 年 1 月 ~ 2010 年 1

月 3 年間

目標症例数の設定根拠

1) 6 ヶ月での拒絶反応の期待値 20% 閾値 (これ以上は許せない) 35%

閾値以上でないことを片側 5% (α) 検出力 (1 - β) 80% で証明するためには 56 例。

2) 12 ヶ月での生着の期待値を 95% 閾値 (これ以下は許せない) 85%

閾値以下でないことを片側 5% (α) 検出力 (1 - β) 80% で証明するためには 60 例。

PK については対数変換して AUC を解析することにして、その標準偏差を 0.4

(変動係数を 40% とすることと同等 = 米国のデータ) と仮定して

600-1200 mg で直線的用量反応関係を証明する ($\alpha=5%$ 両側 検出力 80%) には 16 例

日米で AUC が 1.5 倍違えば検出できるようにするには、それぞれ 15 例

以上から目標症例数は 50 例、PK は 15 例で測定できれば良い。

なお、巻末に試験実施に必要なすべての文書を資料として添付するので参照されたい。

1. 研究実施計画書
2. MMF 説明文書・同意書
3. MMF アセント文書 - 小児用説明文書・意思確認書
4. 腎生検病理組織標本送付手順書
- 5-A. 薬物動態検査手順書
- 5-B. 検体取引輸送依頼票
- 5-C. 採血記録票
6. 症例登録票
7. 症例管理台帳
8. 治療経過報告書
9. 中止後追跡調査書

10. 有害事象緊急報告書
11. ミコフェノール酸モフェチル添付文書

平成 19 年 4 月 2 日現在、5 施設で倫理審査委員会の承認を得、2 例が登録されている。

今後、速やかに症例登録を行い、確実に試験実施する予定である。

D. 考察

わが国の小児腎移植において MMF の適応は取得されていないが、その有用性が期待され、十分な日本人小児のエビデンスがないままで、実際には多くの小児腎移植患者に対して医師の判断で適応外使用されているのが現状である。したがって、MMF を必要とする小児腎移植患者に最良の薬物療法を提供するためには、適応取得をも目指した、質の高い多施設臨床試験プロトコルを立案、円滑に実施し、その結果を分析、評価する必要がある。

わが国の小児腎移植患者を対象に MMF を投与し、その有効性・安全性、薬物動態を検討するための多施設臨床試験プロトコルを作成するに当たって、いくつかの問題点がある。

そのひとつは、前述したわが国の小児腎移植数の少なさである。レシーピエント年齢が 20 歳未満の腎移植はわが国全体で年間 100 例に満たず、本研究参加施設では年間 50-60 例にとどまる。さらに、これらの症例の中には、二次、三次移植や血液型不適合移植、抗ドナー抗体陽性症例など本研究の登録に不適な症例も相当数含まれることから、症例集積という点で非常に大きな問題がある。

もうひとつの問題として、施設ごとの治療プロトコルの差が大きいということがあげられる。それは、MMF 投与量の施設間差にとどまらず、カルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンとタクロリムスのどちらを用

いるのか、ステロイドの中止を試みるのか、ステロイドは中止せず維持するのといった点でも、施設間で差が認められた。

これらのことから、本研究でのランダム化比較試験の実施は極めて困難といわざるを得ず、MMF 小児腎移植適応取得という目標達成のために、米国での小児承認データやわが国での成人承認データと比較可能な Single-arm, open-label study とした。

本プロトコルでは、新しい併用薬の影響や消化器症状の出現等により、既承認用量より少ない用量で使用される傾向がある中での米国及び日本の状況をふまえて、MMF の用量設定として、600-1200 mg/m²/日 分 2 連日投与（最大 1 日 2000mg まで）とし、必要用量を脱カプセルして使用することとした。また、各施設で独自の治療プロトコルによる治療が実際に行なわれている中で、十分な症例集積をめざすためには、カルシニューリンインヒビターやステロイドの投与方法に関しては、可能なかぎり制約を設けず、各施設の治療レジメンで投与することとしたが、米国での小児腎移植承認データも併用薬の投与方法には厳密な規定は設けておらず、米国での承認データと比較するという本臨床試験デザインからは、妥当であると考えられた。

本研究が、わが国における MMF 小児腎移植適応取得のための参考となるためには、MMF の活性代謝産物である MMA の薬物動態が米国小児や本邦成人のデータと同等であることを示すことが重要である。本研究では、MMF 薬物動態が最も安定すると考えられる腎移植 3 ヶ月後に 8 点採血による Full PK (AUC_{0-12h}) を行い、7-14 日後及び 9 ヶ月後にそれぞれ 3 点及び 2 点採血による Abbreviated AUC を測定するが、併用薬、特にカルシニューリンインヒビターとしてシクロスポリンあるいはタクロリ

ムスのいずれを使うのかということが PK に影響を与える可能性があるので、薬物動態検査時における併用薬に関しても調査し、データ解析に利用することとした。MMF 薬物動態に関しては対数変換して AUC を解析するが、MMF 投与量 600 mg-1,200 mg で直線的用量反応関係を証明した上で、投与量 1,200 mg に換算した estimated AUC を算出し、米国での小児承認データとの比較を行う予定である。

本研究のもうひとつの目的である、小児腎移植領域での多施設臨床試験ネットワークの構築に関しては、研究打ち合わせや班会議を通じて、参加メンバーの臨床試験に対する理解が深まってきており、今後、本試験を速やかにまた確実に実施することにより臨床試験に対する理解をさらに深めるとともに、今後も臨床試験に関する啓発活動を継続することで達成できるものと考えている。

E. 結論

わが国の小児腎移植の現状と MMF 使用実態調査と米国での承認データの評価の結果をふまえて、わが国の小児腎移植における MMF 多施設臨床試験のプロトコールを作成し、参加施設の倫理委員会での審査を経て、臨床試験を開始した。今後、速やかに、また確実に臨床試験を実施する予定である。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2007 Feb 7; [Epub ahead of print]

2) Kaito H, Nozu K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshiya K, Kanda K, Przybyslaw Krol R, Yoshikawa N, Matsuo M. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 21:1824-1829, 2006. Epub 2006 Oct 13

3) Sakaeda T, Iijima K, Nozu K, Nakamura T, Moriya Y, Nishikawa M, Wada A, Okamura N, Matsuo M, Okumura K. Prediction of systemic exposure to cyclosporine in Japanese pediatric patients. *J Hum Gen* 51:969-76, 2006. Epub 2006 Sep 14

4) Kitamura A, Tsukaguchi H, Iijima K, Araki J, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Nakazato H, Yoshikawa N, Kagami S, Muramatsu M, Choi Y, Cheong HI, Doi T. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 21:3133-3138, 2006. Epub 2006 Sep 12

5) Inatomi J, Matsuoka K, Fujimaru R, Nakagawa A, Iijima K. Mechanisms of Development and Progression of Cyanotic Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 21:1440-1445, 2006. Epub 2006 Aug 11

6) Fu XJ, Nozu K, Goji K, Ikeda K, Kamioka I, Fujita T, Kaito H, Nishio H, Iijima K, Matsuo M. Enamel-renal syndrome associated with hypokalaemic metabolic alkalosis and impaired renal concentration: a novel syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 21:2959-2962, 2006. Epub 2006 Jun 24

7) Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Segmental membranous glomerulonephritis in children: comparison with global membranous glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 1: 723-729, 2006

- 8) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattori S, Nakanishi K, Ito H, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006
- 9) Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Fujita T, Yoshiya K, Tanaka R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M: High-dose mizoribine treatment for adolescents with systemic lupus nephritis. Pediatr Int 48:152-157, 2006
- 10) Okada M, Fujimaru R, Morimoto N, Satomura K, Kaku Y, Tsuzuki K, Nozu K, Okuyama T, Iijima K. EYA1 and SIX1 gene mutations in Japanese patients with branchio-oto-renal (BOR) syndrome and related conditions. Pediatr Nephrol 21:475-481, 2006.
- 11) Fujita T, Nozu K, Iijima K, Kamioka I, Yoshiya K, Tanaka R, Hamahira K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Long-term follow-up of atypical membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? Pediatr Nephrol 21:194-200, 2006.
- 12) 飯島一誠. EBM小児疾患の治療 (五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷進, 渡辺とよ子編) ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何か最も推奨されるのか? p409-412, 中外医学社, 東京, 2007
- 13) 塚口裕康, 飯島一誠. Annual Review 腎臓 2006 (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, 一過性ネフローゼ症候群発症の分子病態, p74-80, 中外医学社, 東京, 2006
- 14) 稲富淳, 飯島一誠. Annual Review 腎臓 2006 (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), III. 腎炎・ネフローゼ, Cyanotic nephropathy, p86-88, 中外医学社, 東京, 2006
- 15) 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠. Annual Review 腎臓 2006 (御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編), IX. 小児領域, Bartter症候群の表現型・遺伝子型の相関, p180-189, 中外医学社, 東京, 2006
- 16) 亀井宏一, 飯島一誠. 【小児に対する移植医療の進歩】 Preemptive腎移植とはなんですか? 小児内科 38: 2111-2114, 2006
- 17) 飯島一誠. 【腎・泌尿器疾患領域における遺伝子解析】 BOR症候群. 腎と透析 61: 867-870, 2006
- 18) 飯島一誠. 【小児の治療指針】 腎・尿路 ステロイド感受性ネフローゼ症候群. 小児科診療 69増刊: 705-710, 2006
- 19) 飯島一誠. 【内科疾患最新の治療 専門家からのアドバイス】 腎臓 Alport症候群. 内科 97: 1098-1099, 2006
- 20) 飯島一誠. 【腎をまもる私の処方 腎保護薬】 学校検尿で蛋白尿を指摘された7歳男児 腎をまもる私の処方(その2). 腎と透析 61: 164, 2006
- 21) 飯島一誠. 【小児の薬物療法とTDM】 免疫抑制薬 小児ネフローゼ症候群における免疫抑制薬の使い方について教えてください. 薬局 57: 211-215, 2006
- 22) 田中潔, 本名敏郎, 飯島一誠. 【短腸症候群の治療をめぐって】 在宅静脈栄養管理中のカテーテル感染と腎炎. 小児外科 38: 1080-1085, 2006
- 23) 長嶋正實, 丹羽公一郎, 赤木禎治, 佐々木彰人, 篠原徳子, 越後茂之, 塚野慎也, 石澤瞭, 寺井勝, 長田道夫, 服部元史, 和田尚弘, 郭義胤, 飯島一誠, 上村治, 牛嶋克実. チアノーゼ型先天性心疾患にみられる腎疾患の頻度, 成因解析と診断, 治療法の策定. 日本小児循環器学会雑誌 22: 130-133, 2006
- 24) 亀井宏一, 飯島一誠 【内科疾患最新の治療

【専門家からのアドバイス】 腎臓 Fabry病. 内科 97 : 1100-1101, 2006

25) 飯島一誠. 【ネフローゼの治療最前線】 頻回再発型/ステロイド依存症ネフローゼ症候群の薬物療法. 小児科 48 : 153-159, 2007

2. 学会発表

1) Nakayama M, Otsuka Y, Kamei K, Suzuki T, Kitamura A, Tsukaguchi H, Nozu K, Matsuoka K, Okuyama T, Iijima K. Novel PKHD1 gene mutations identified with haplotype analysis and direct sequence. Korea-Japan The 4th Pediatric Nephrology Seminar 2006, Seoul, Korea, 2006

2) Kamei K, Iijima K, Nakayama M, Matsuoka K, Nakagawa A. Chronic Glomerulonephritis Associated with IgG Subclass Deficiency. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006

3) Kaito H, Nozu K, Kanda K, Przybyslaw KR, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. The Effect of Aldosterone Blockade in Patients with Alport Syndrome. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006

4) Nozu K, Fu XJ, Kaito H, Kanda K, Kamitsuji H, Yoshiya K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006

5) Obana M, Nakanishi K, Togawa H, Sako M, Shima Y, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. C-509T and T869C Polymorphisms in TGF- β 1 Gene and Proteinuria in Childhood IgA Nephropathy. American Society of Nephrology 2006 Annual Meeting, Philadelphia, USA, 2006

6) 亀井宏一、飯島一誠、池田昌弘、本田雅敬. 日本人乳児におけるスポット尿の尿蛋白/クレアチニン比についての検討. 第109回日本小児科学会

学術集会、金沢、2006

7) 貝藤裕史、野津寛大、藤田晃生、神岡一郎、松尾雅文、田中亮二郎、飯島一誠、中西浩一 吉川徳茂. Alport症候群に対する抗アルドステロン薬の効果についての検討. 第109回日本小児科学会学術集会、金沢、2006

8) 亀井宏一、中山真紀子、大塚泰史、鈴木輝明、飯島一誠、田中敏章. 日本人小児における血清シスタチンCの正常基準値と、腎機能マーカーとしての有用性について. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006

9) 神岡一郎、野津寛大、貝藤裕史、藤田晃生、吉矢邦彦、里村憲一、田中亮二郎、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂、松尾雅文. 全国調査における典型的HUSの重症化因子の検討. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006

10) 尾鼻美奈、中西浩一、佐古まゆみ、吉川徳茂、野津寛大、田中亮二郎、飯島一誠. 小児IgA腎症における transforming growth factor(TGF)- β 1 遺伝子多型 (C-509T, T869C) の関与. 第49回日本腎臓学会学術総会、東京、2006

11) 亀井宏一、鈴木輝明、大塚泰史、小林信一、松岡健太郎、中山真紀子、中川温子、飯島一誠. 慢性糸球体腎炎を合併したIgGサブクラス欠損症の2例. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

12) 野津寛大、吉矢邦彦、神岡一郎、藤田輝生、貝藤裕史、付学軍、松尾雅文、飯島一誠. 尿中落下細胞の解析によりExon skippingを証明できたGitelman症候群の1例. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

13) 貝藤裕史、田中亮二郎、藤田晃生、吉矢邦彦、飯島一誠、吉川徳茂、野津寛大、松尾雅文、神岡一郎、中西浩一. Alport症候群に対する抗アルドステロン薬の効果についての検討. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

14) 大塚泰史、飯島一誠、塚口裕康、ChoiJung Youn, ParkYong Hoon, KimYong-Jin. ハプロタイプ解析にて新たな病因遺伝子が疑われた Senior-Loken syndromeの一家系. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

15) 藤田晃生、貝藤裕史、野津寛大、中西浩一、田中亮二郎、飯島一誠、吉矢邦彦、松尾雅文、神岡一郎、吉川徳茂. Type II MPGNの1亜型である, Juvenile Acute Non-proliferative Glomerulitis (JANG)の1例. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

16) 亀井宏一、飯島一誠、中山真紀子、大塚泰史、鈴木輝明. 日本人小児における血清シスタチンCの基準値と、腎機能マーカーとしての有用性について. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

17) 中山真紀子、中川温子、大塚泰史、飯島一誠、松岡健太郎、亀井宏一、鈴木輝明. 腎移植後急性拒絶反応においてB細胞優位なリンパ球浸潤を認め、血漿交換が有効であった一例. 第41回日本小児腎臓病学会学術集会、名古屋、2006

18) 笠原克明、寺町昌史、中山真紀子、大塚泰史、亀井宏一、鈴木輝明、飯島一誠、松岡健太郎、中川温子、長田道夫. 蛋白尿及び腎機能障害で発症し、膜性腎症様の免疫沈着を伴った巣状分節性糸球体硬化症のVUR男児の1例. 第28回日本小児腎不全学会、大津、2006

19) 山田拓司、牛嶋克実、上村治、飯島一誠、塚口裕康. 片腎摘出が有効であったフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の男児例. 第28回日本小児腎不全学会、大津、2006

20) 飯島一誠. 0157によるHUSの治療と予防. 第36回日本腎臓学会東部学術集会、教育講演、横浜、2006

21) 飯島一誠、塚口裕康. 自然寛解を繰り返すネフローゼ兄弟例のNPHS1変異とネフローゼ病因遺伝子研究の今後の展開. 第7回東京腎炎・ネフロ

ーゼ研究会、東京、2006

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当する事実・予定はない。

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究
(主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長)

わが国の小児腎移植成績に関する研究

分担研究者 本田雅敬 東京都立八王子小児病院副院長
研究協力者 宍戸清一郎 東京都立清瀬小児病院泌尿器科医長

研究要旨

現在 MMF の臨床試験がはじまっているが、その基礎成績として小児腎移植の成績が必須となる。そこで昨年は北米の NAPRTCS の成績と及び MMF の国内と NAPRTCS の MMF の使用実績を検討した。今年度は小児腎移植臨床統計小委員会より小児腎移植の成績が 90 年以降はじめて出されたので、その成績について検討した。

A. 研究目的

小児腎移植臨床統計小委員会(宍戸清一郎、相川 厚、大島伸一、高橋公太、服部元史、長谷川昭、吉村了勇)よりデータが出された。従来から日本移植学会(太田医学研究所でデータ登録、集計、解析)で行われてきた。しかし、透析に関しては集計データが行われてきたが、移植に関しては小児に特化したデータは 1990 年頃から後行われてこなかった。

そこで上記委員会が結成され、今年小児腎不全学会他でその現状と成績が発表された。この成績から日本の現在の生存率、生着率、死因、腎喪失原因などについて検討する。

B. 方法, 結果

1964 年から 2004 年で 19 歳以下 2031 例生体腎 1839 例(93%)、献腎 192 例(7%)が行われていた。

毎年の症例数は図 1 のごとくで 75 年頃から年 20 例を超え、78 年から 40-50 例前後、85 年頃には約 80 例となり、その後 92 年から 96 年にかけて 60 例程度に減少したが、

その後再び増加し、2000 年からは約 90 例前後に増加した(図 1)。

年齢別では 0-4 歳 132 例、5-9 歳 358 例、10-14 歳 634 例、15-19 歳 813 例と年齢と共に増加している。献腎は 0-9 歳は約 7%で 10-19 歳で約 10%である。

このうち 2001 年までの 1751 回の移植の成績を検討した。

男子 1031 回(58.9%)、女子 719 回(41.1%)不明 1 回である。年齢は 1-5 歳 147 回(8.4%)、6-12 歳 550 回(32.0%)、13-19 歳 1044 回(59.6%)と 12 歳以上が半数以上を占めた。移植回数は 1069 回(96.7%)が 1 回で、複数回は 3.3%であった。

血液型不一致は 25.9%で、うち血液型不適合は 88 回(5.0%)に見られた。術前透析は 68.7%に行われていて、直接移植は 44 例 2.5%であった。残り 28.8%は記載がないため不明である。

術前透析は PD31%、HD19%、HD+PD2%、不明 48%であった。

ドナー年齢は生体腎 1594 回の平均は 42.5±7.4 歳、献腎 157 回の平均は 32.1±20.6 歳であった。

原疾患は糸球体腎炎が 47.3%、腎尿路疾

患が 16.8%，遺伝性先天性疾患が 6.3%，不明が 20.7%であった。

年代別生存率は 1964-85 年の 440 回，86-95 年の 646 例，95-2001 年の 413 例について解析した（図 2）。1 年でそれぞれ 89，99，99%，5 年で 82，96，98%，10 年では 76，92%と明らかに改善していた。献腎はそれぞれ 37 例，49 例，26 例であるが，1 年で 78，96，96%，5 年で 75，94，96%で生体腎よりは悪いが，これも明らかに改善していた。

死因は表 1 の通りで，心血管系の疾患，感染症が多く，次いで悪性新生物である。

次に生着率を検討した。同様に 1964-85 年の 443 回，86-95 年の 641 例，95-2001 年の 414 例について解析した（図 3）。

1 年で 82%，92%，95%，5 年で 63%，78%，90%，10 年で 48%，66%であるが，95 年以降はまだ 10 年のデータがないが，より改善していると想像できる。

献腎では 1 年で 65，75，88%，5 年で 51，58，79%と 95 年以降の改善の度合いが強い。

年齢別で見ると 1964 年-85 年は 1-5 歳 28 例，6-12 歳 143 例，15-19 歳 234 例で 10 年で見るとどの年齢も 50%前後で差がない（表 2）。

1986 年-95 年ではそれぞれ 59 例，180 例，354 例で 5 年で 81，80，79%，10 年で 80，67，66%で 85 年以前に比べ各年齢共に改善している。

96 年以降ではそれぞれ 43 例，137 例，208 例で 5 年で 93，91，89%，8 年で 93，81，83%で 95 年以前に比べ各年齢共さらに改善していた（表 2）。

移植腎廃絶理由は慢性拒絶反応が 65%と最も多く，次いで急性拒絶反応が 9%，原病再発が 7%，ノンコンプライアンスが 4%，感染症が 2%であった（表 3）。

C 考察・結論

今回は検討されていないが今後小児独特の問題として，

- 術前・術中・術後管理
- 原病(再発)
- 免疫抑制療法
- 感染症・有害事象
- 身体的成長

精神的発達

ABO 血液型不適合腎移植

についての検討方法も考える必要がある。

D 健康危険情報

該当する情報はない。

E 研究発表

1. 論文発表

本田雅敬

小児科の常識ウソ，ホント 慢性腎炎の運動制限

小児科臨床 59 (5) : 1041-1044, 2006

Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al
Steroid treatment for severe childhood
IgA nephropathy: A randomized,
controlled trial
Clin J Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006

Hoshii S, Wada N, Honda M
Japanese study group of Pediatric
Peritoneal Dialysis

A survey of peritonitis and exit-site
and/or tunnel infections in Japanese
children on PD

Pediatr Nephrol 21:828-834, 2006

岡田一義，窪田実，久保仁，石橋由孝，栗山哲，佐中孜，篠田俊雄，杉本徳一郎中尾俊之，中山昌明，原茂子，樋口千恵子，本田雅敬，水入苑生，横山敬太郎，多川芥
腹膜透析療法における自己管理・手技・定期検診のあり方

透析会誌，2006，39: 57-65

若木均，石原淳，関良吉，松山健，池田昌弘，幡谷浩史，石倉健司，濱崎祐子，本田雅敬

新生児期に腎不全から離脱したのち、幼児期に軽度蛋白尿から腎性高血圧が判明した 1 例

小児科臨床，2006，59: 1612-1616

本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験

臨床透析 23 : 5-6, 2007

Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Shishido S, Asanuma H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Its High Prevalence and More Extensive Imaging Findings
Amer J Kidney Dis, 2006, 48(2): 231-238

Shishido S, Sato H, Asanuma H, Hataya H, Ishikura K, Hamasaki Y, Goto M, Ikeda M, Honda M
Unexpectedly high prevalence of posttransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients
Pediatr transplant 2006, 10(1), 67-73

Ishikura K, Kamimaki I, Hamasaki Y, Hataya H, Ikeda M, Honda M.
Autosomal dominant polycystic kidney disease.
Am J Kidney Dis. 2006;47(6):A37, e73-5.

Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, Awazu M, Hattorri S, Nakanishi K, Ito H for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group
Steroid treatment for severe IgA nephropathy.
Clin Am Soc Nephrol 1: 511-517, 2006

Ishikura Km Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Shishido S, Asanuma H, Hiramoto R, Honda M
Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: Its high prevalence and more extensive imaging findings
Amer J Kidney Dis, 48, 2006, 231-238

Maesaka A, Higuchi A, Kotoh S, Hasaegawa Y, Ikeda M, Shishido S, Honda M
Gonadal function in 15 patients associated with WT1 gene mutations.
Clin, pediatr. Endocrinol 15, 143-149, 2006

Kobayashi Y, Hasegawa O and Honda M

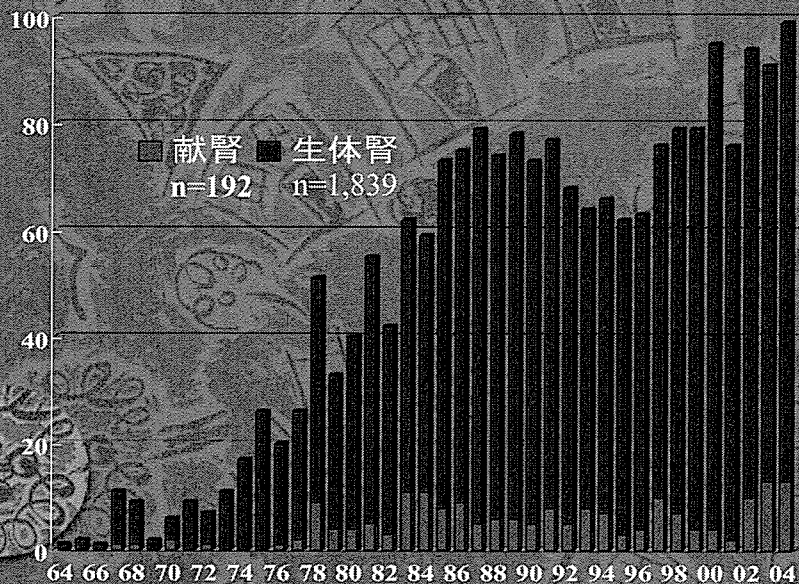
Terminal complement complexes in childhood type I membranoproliferative glomerulonephritis
J Nephrol 2006, 19, 746-750

H 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。

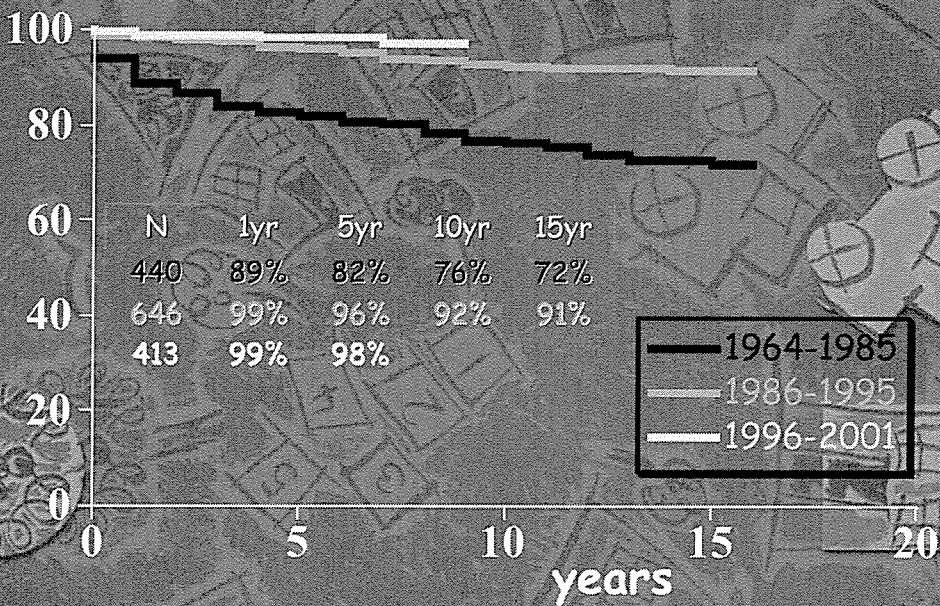
図1 小児腎移植(2031例)の年次推移

(症例) 1964~2004年



腎移植登録集計センターよりデータの提供

図2 移植時年代別生存率



N	1yr	5yr	10yr	15yr
440	89%	82%	76%	72%
646	99%	96%	92%	91%
413	99%	98%		

— 1964-1985
 — 1986-1995
 — 1996-2001

表1) レシピエントの死亡理由

	1964-1985	1986-1995	1996-2001	Total
心疾患	7 (15%)	6(17%)	3(43%)	16
脳血管障害	5 (11%)	4(11%)	0	9
感染症	4 (9%)	7(19%)	2(29%)	13
悪性新生物	6 (14%)	4(11%)	0	10
消化器疾患	5 (11%)	0	0	5
呼吸器疾患	1 (2%)	4(11%)	0	5
腎泌尿器疾患	1 (2%)	1(3%)	0	2
事故	0	2(6%)	0	2
その他	15(34%)	2(6%)	2 (29%)	25
合計	44	36	7	87

図3 移植時年代別生着率

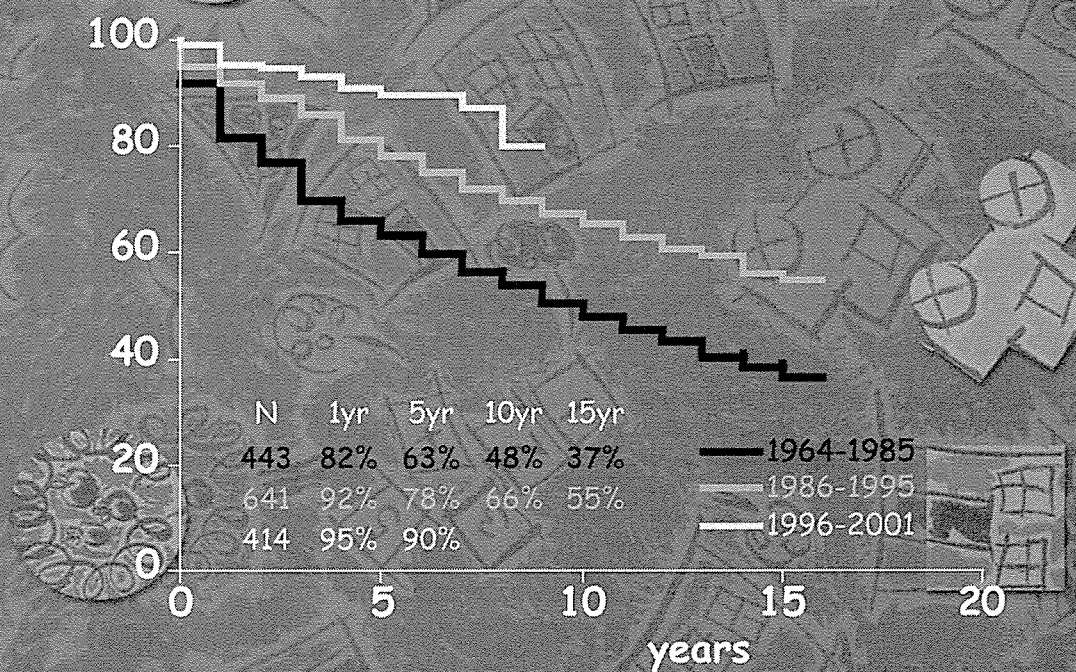


表2 移植腎廃絶理由

	1964-1985	1986-1995	1996-2001	Total
Primary non-function	3 (2%)	5 (3%)	1 (3%)	9
急性拒絶反応	16 (9%)	15(17%)	6 (17%)	37
感染症	4 (2%)	6 (3%)	1 (3%)	11
原病再発	5 (3%)	19 (9%)	5 (14%)	29
Non-compliance	5 (3%)	7 (3%)	3 (9%)	5
慢性拒絶反応	123 (69%)	138(68%)	10 (29%)	271
その他	23 (13%)	13 (6%)	9 (26%)	45
合計	179	203	35	417

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
(小児疾患臨床研究事業)
分担研究報告書

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの
有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究
(主任研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長)

小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの薬物動態に関する検討

分担研究者 服部元史 東京女子医科大学腎臓小児科教授

研究要旨

Mycophenolate mofetil (以下、MMF) は、欧米においては難治性拒絶反応に対して治療効果を示すとともに拒絶反応の再発を抑制し、移植腎生着率の向上に寄与するとの報告がなされている。しかし、日本における小児の使用報告は少ない。今回、小児腎移植症例 10 例を対象として MMF の薬物動態を中心に検討した。MMF の活性体である mycophenolic acid (MPA) の血中トラフ濃度と体表面積あたりの MMF 投与量との関係をみたところ、MPA の血中濃度は同一投与量でもかなりのばらつきがみられ、ばらつきは投与早期に大きい傾向が認められた。6 例において 7 ポイントの PK study を行った。MMF 投与量は $315 \text{ mg/m}^2 \sim 800 \text{ mg/m}^2$ で、 C_{max} は $7 \sim 14 \mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} は全例 60 分、 $\text{AUC} (0-12)$ は $25 \sim 60 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。副作用は、下痢が 3 例、貧血が 2 例、そしてサイトメガロウイルス感染症を 2 例に認めた。これら副作用は、いずれも適正な血中トラフ濃度となるように MMF 投与量を減量することで改善がみられ、副作用のために MMF を中止した症例はなかった。MPA の血中濃度は、移植腎機能や併用薬剤などの種々の要因により影響を受けるため、安定した血中濃度を得るためには血中濃度をモニターする必要があると思われた。また、有効血中トラフ濃度とされる $2 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ を目標とした場合、1 回投与量は約 300 mg/m^2 ($200 \sim 500 \text{ mg/m}^2$) で十分と思われ、欧米にて推奨されている 600 mg/m^2 は過量投与となる危険性が示唆された。ただし、今回の対象は tacrolimus 併用例が多かったが、cyclosporin 併用の際には MPA の血中濃度が低下するとの報告もあり、併用カルシニューリン阻害薬の種類に応じた投与量の検討が必要と思われた。今後、有効性と安全性 (副作用) の両面を考慮した適正な投与量や投与法の確立に向けて更なる検討が必要と考えられた。