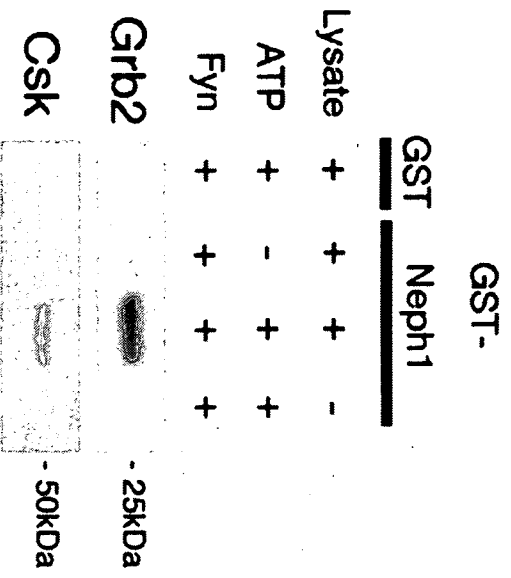
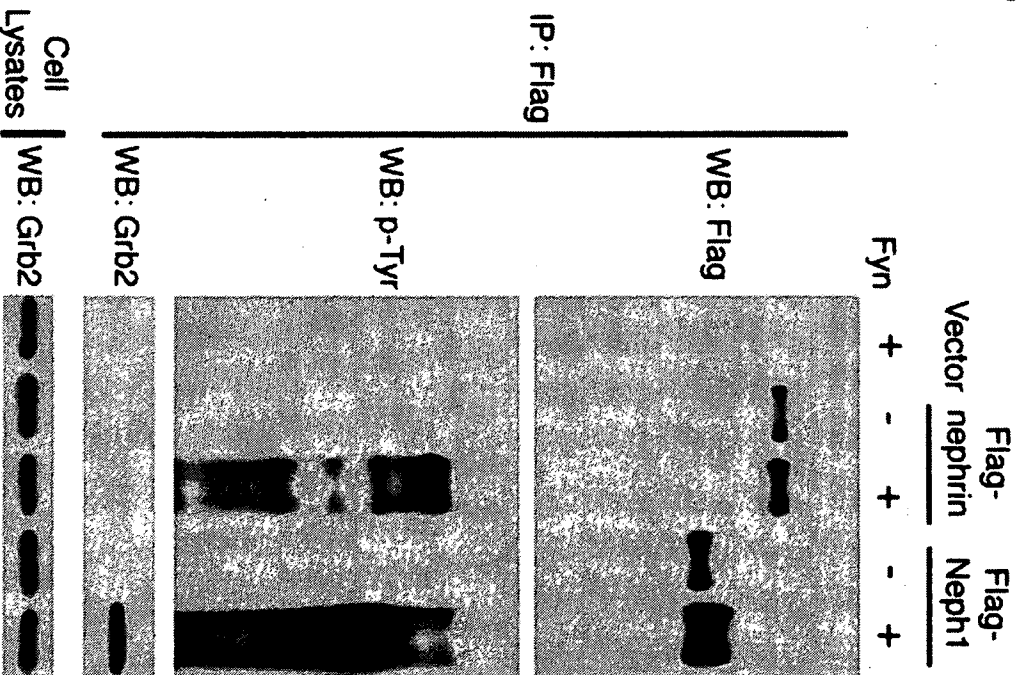


2

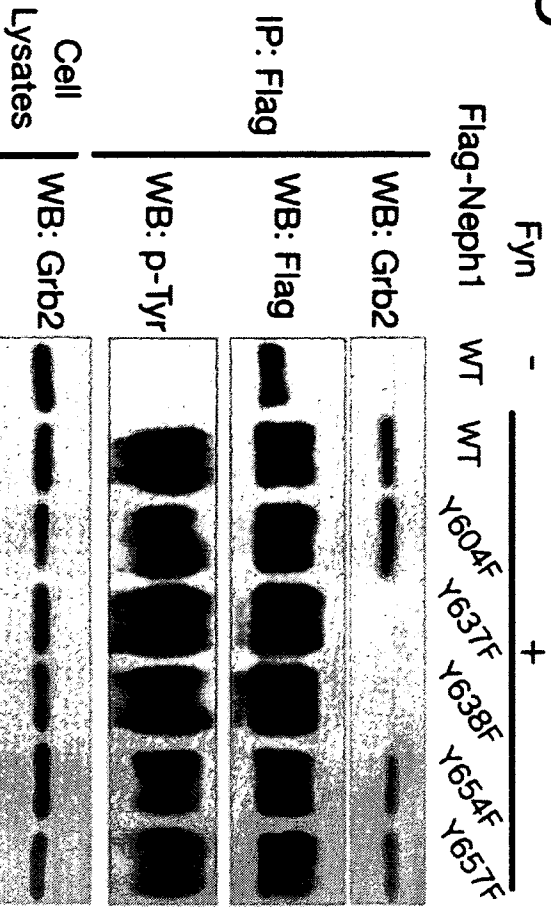
A



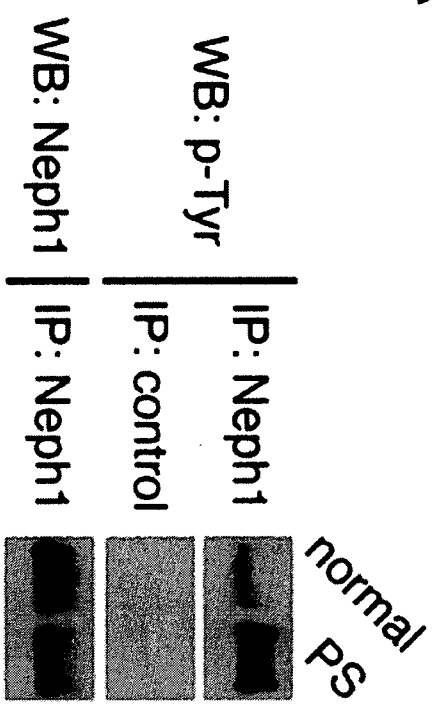
B



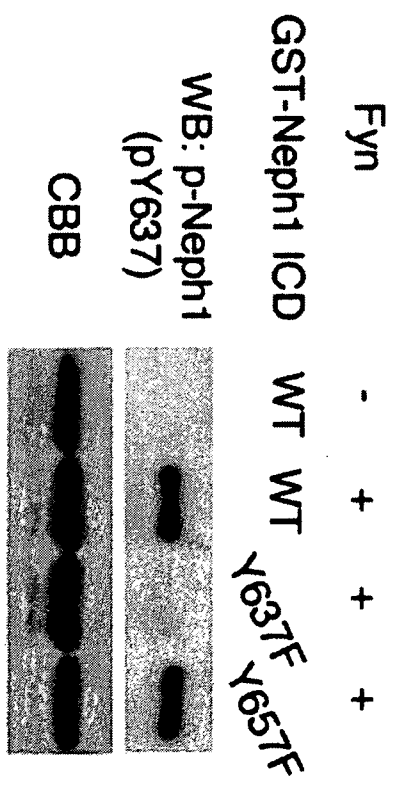
C



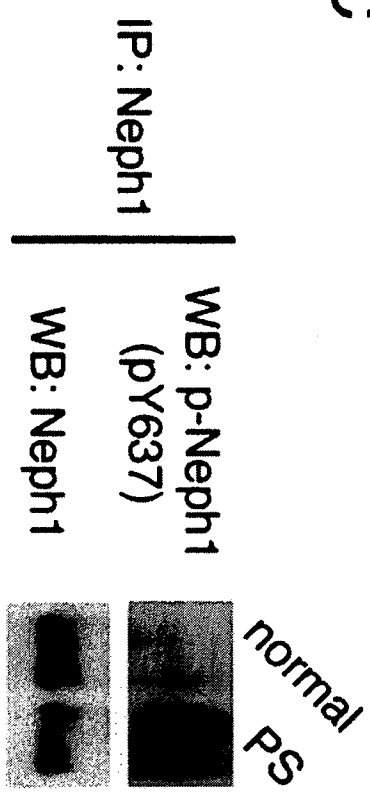
A



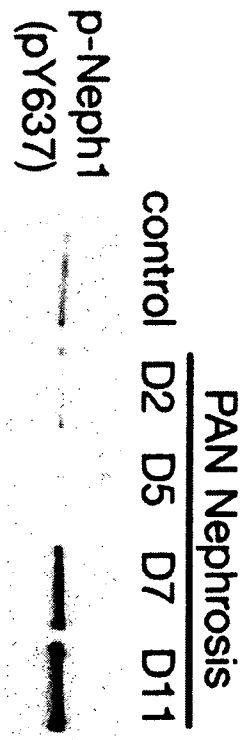
B



C



D



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書

小児期発症ネフローゼ症候群の治療に関する研究

分担研究者 本田 雅敬 都立清瀬小児病院副院長
研究協力者 石倉 健司

研究要旨

小児期発症の頻回再発型ネフローゼ症候群患者に対し、シクロスポリン投与を中心とした治療のランダム化比較試験を行った。計56名をランダムに高容量群と低容量群の二群に割り付け、効果と安全性を検討した。その結果、高容量群、すなわち治療開始6ヶ月間はシクロスポリンのトラフレベルが80-100 ng/ml, 残り18ヶ月間は60-80 ng/mlになるように調整する群が低容量群に比べ寛解維持率の点で有意に有効であり、また副作用も許容できるものであった。シクロスポリンによる小児FRNSの治療は、投与期間を24ヶ月に限ること、血中濃度を指標に投与量を調整すること、高血圧の管理を慎重に行うこと、腎生検により腎細動脈の硝子化を評価すること、などを条件に安全に実施されうる有効な治療法であることが示された

A. 研究目的

小児期特発性ネフローゼ症候群では、副腎皮質ホルモンにより90%の患者が寛解するが、その30-40%は頻回に再発する。これら頻回再発型ネフローゼ症候群（frequently-relapsing nephrotic syndrome, 以下FRNS）に対する最適な免疫抑制療法はいまだに確立されていない。シクロスポリン（CyA）は、シクロフォスファミドやクロラムブシルと同様、小児FRNSに有効とされるが、その治療プロトコールはいまだに確立していない。本研究では、小児FRNS患者に対する効果的で安全なCyAの投与方法を確立する目的で、

多施設、プロスペクティブ、オープンラベルのランダム化比較試験を行った。

B. 研究方法

対象は小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症し、その後18歳以下でFRNSと診断された患者56名をランダムにA群、B群（それぞれ29名、27名）に割り付け、CyAを計24ヶ月間投与した。当初6ヶ月間は、両群ともにCyAのトラフレベルが80から100 ng/mlになるように投与量の調節を行い、続く18ヶ月間は、A群においてはCyAの血中濃度のトラフ値が60から80 ng/mlになるように調整し、B群においては厚生労働省によって認可された投与量である体重

あたり2.5 mgを投与した（トラフ値は20から40 ng/mlとなる）。一次評価項目を寛解維持率とし、解析はIntention-to-treatの原則に基づいて行った

C. 結果

24ヶ月の時点で、寛解維持率はA群で50%（解析対象24名）であり、B群（15%、同20名）より有意に優れていた（ $p=0.006$ ）。再発に関するA群のB群に対するハザード比は、0.37（95%信頼区間0.18—0.79、 $p=0.01$ ）と有意に低かった。副次的評価項目である頻回再発化阻止率は、A群（75%）でB群（56%）より優れている傾向があったが有意差を認めなかった（ $p=0.16$ ）。両群とも、CyA投与前と比較し、投与終了時には低身長が認められた。主な副作用である高血圧はA群（6例）でB群（2例）より頻度が高かった。また試験終了後に腎生検を行われたA群20例中4例、B群15例中1例で、軽度の腎障害（細動脈の硝子化）が認められた。その他の副作用についてはA群とB群で大きな差はなかった。軽度の腎障害はCyA中止後に改善することが期待された。

D. 考察

小児FRNS患者において、CyAの投与量を、体重あたりではなく、血中濃度のトラフ値を指標として調節することにより、24ヶ月間の治療によって、寛解維持率を改善することができた。CyAによる小児FRNSの治療は、投与期間を24ヶ月に限ること、血中濃度を指標に投与量を調整すること、高血圧の管理を慎重に行うこと、

腎生検により腎細動脈の硝子化を評価すること、などを条件に安全に実施される有効な治療法であることが示された

E. 結論

小児FRNS患者に対するシクロスポリン療法は、効果的かつ安全な治療と考えられる。

H. 研究発表

1. 論文発表

Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. *Kidney Int* (in press)

Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Nishimura G, Hiramoto R, Honda M. Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb 7 [Epub ahead of print]

(3) Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, and Honda M for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jan 26 [Epub ahead of print]

(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, and Doi T. Genetics and clinical features of 15 Asian families with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Nov;21(11):3133-8.

(5) Chaichanamongkol V, Ikeda M, Ishikura K, Hamasaki Y, Hataya H, Satoh H, Asanuma H, Shishido S, and Honda M. An infantile case of Hinman syndrome with severe acute renal failure. *Clinical and Experiental Nephrology* (in press)

本田雅敬

医薬品の適応外使用と臨床試験

臨牀透析、2007、23; 5-6

濱崎祐子、本田雅敬

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の薬物療法

小児科、2007、48; 161-168

本田雅敬

小児腎臓病における薬の適応外使用とその解決策

日児誌 2008, 112 : 8-14

学会発表

(1) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. The 14th Congress of IPNA, 31 August-4

September, 2007, Budapest

(2) Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, and Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized, multicenter trial. 3rd congress of Asian Society for Pediatric Research, 6-8 October, 2007, Tokyo
Hamasaki Y, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Nakanishi K, Yata N, Honda M, A Multicenter Trial of cyclosporine and prednisolone with or without methylprednisolone pulse therapy in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書

わが国における小児ネフローゼ症候群に対する初期治療に関する考察

分担研究者 飯島一誠
国立成育医療センター腎臓科医長

研究要旨

特発性初発小児ネフローゼ症候群に対する治療は、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロン)の経口投与が第一選択であることは論を待たない。特発性初発小児ネフローゼ症候群患者の90%は、ステロイド感受性ネフローゼ症候群であり、これまで国際小児腎臓病研究班(International study of kidney disease in children; ISKDC)が標準的な治療法として提唱したプレドニゾロンの2ヶ月投与(以下、国際法)が国内外で広く行われてきた。しかし、治療中止後2年間でステロイド感受性患者の約60%が再発をおこし、約40~50%が比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行するとされており、より有効で副作用の少ないプレドニゾロン初期治療法の開発が望まれている。

コクランレビューのメタアナリシスでは、初期治療のプレドニゾロン3-7ヶ月の長期投与法は、ISKDCの国際法に比較して、1-2年後の再発リスクを減少することが示され、海外では長期投与法が推奨される傾向にある。しかし、わが国での国際法の頻回再発頻度(約20%)は、海外での国際法の頻回再発頻度(約40-50%)より明らかに低値で、3-5ヶ月の長期投与法(約20-30%)と比較しても遜色はない。すなわち日本人患者は、海外の患者と病態やステロイドの感受性が異なるかもしれないが、日本人患者ではISKDC国際法は、長期投与法と同等の有効性がある可能性がある。

このような問題点を解決する唯一の方法が、“わが国で国際法と長期投与法の有効性及び安全性を比較する質の高い大規模臨床試験を実施する”ことであり、本研究班で実施中の多施設共同臨床試験は、わが国における特発性初発小児ネフローゼ症候群に対する初期治療を確立する上で極めて重要な意義を持つ。

A. 研究目的

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、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に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。

今年度の研究として、小児ネフローゼ症候群に対する初期治療に関して文献的考察を行い、本研究班で実施されている多施設共同臨床試験の意義について考察する。

B. 研究方法

小児期特発性ネフローゼ症候群に対するステロイド初期治療に関する臨床試験を、コクランレビューや PubMed 等により検索を行い評価した。

C. 結果

コクランレビュー：Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (The Cochrane Library 2004) では、小児ステロイド感受性ネフローゼ

症候群の初発治療は、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と結論している。さらに、最高 7 か月までは治療が長いほど再発が減り、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 33%に再発を減らすことができると結論している。

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。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。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。その後、吉川らは、初期ステロイド投与期間を 8 週とし、柴苓湯を併用する群と併用しない群の比較を行ったが、再発症例の頻度、頻回再発症例の頻度には差がなかった。また、吉川らの 2 つの臨床試験での頻回再発症例の頻度は、国際法でも約 20%であり、その頻度は、海外での国際法の頻回再発頻度（約 40-50%）より明らかに低値で、3-5 ヶ月の長期投与方法（約 20-30%）と比較しても遜色はない。

D. 考察

コクランレビューでは、3 ヶ月以上のプ

レドニゾン投与が国際法より、治療終了後 12-24 か月までの再発防止という点では優れていると結論している。しかし、コクランレビューで評価された治療研究ではステロイドの副作用の評価が不十分であり、ひとつの試験あたりの症例数も 20-30 例と非常に少ない。加えて、わが国の国際法による頻回再発頻度(約 20%)は海外での長期投与法(20-30%)と変わらないという事実もある。さらに、わが国で行われた二つのグループ(Ueda vs. Yoshikawa)の臨床試験の評価も controversial である。

したがって、わが国における特発性初発小児ネフローゼ症候群に対する有効で安全なステロイド初期投与法を確立するためには、コクランレビューが指摘するように国際法と長期投与法の有効性、安全性を評価しえる適切にデザインされた、十分な症例数のランダム化比較試験が必要であると考えられる。

本研究は、わが国で初めて“特発性初発小児ネフローゼ症候群に対して、プレドニゾンの国際法と長期投与法の有効性及び安全性を比較する質の高い大規模臨床試験”を実施するものであり、臨床的にも科学的にも極めて重要な研究である。

E. 結論

本研究班で実施中の多施設共同臨床試験は、わが国における特発性初発小児ネフローゼ症候群に対する初期治療を確立する上で極めて重要な意義を持つ。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 飯島一誠 (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が最も推奨されるのか? 2007-2008 EBM 小児疾患の治療 409-412, 中外医学社, 2007

2. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. J Med Genet, in press

3. Ishikura K., Ikeda M., Hattori S., Yoshikawa N., Sasaki S., Iijima K., Nakanishi K., Yata N., Honda M. for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment of cyclosporine in nephrotic children: a prospective randomized multicenter trial. Kidney Int, in press

4. Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. Clin Exp Nephrol. 12:16-19, 2008

5. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. Rituximab for refractory focal

- segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481-485, 2008
6. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved Renal Survival in Japanese Children with IgA Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
7. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
8. Nakamura T, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N, Moriya Y, Yamamori M, Kako A, Matsuo M, Sakurai A, Okamura N, Ishikawa T, Okumura K, Sakaeda T. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 30:2371-2375, 2007
9. Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 71:946-951, 2007
10. Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A* 143:1087-1090, 2007
11. Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. *Pediatr. Int* 49:190-201, 2007
12. Kaito H, Nozu K, Fu XJ, Kanda K, Krol RP, Suminaga R, Ishida A, Iijima K, Matsuo M. Detection of a transcript abnormality in mRNA of the SLC12A3 gene extracted from urinary sediment cells of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Res* 61:502-505, 2007
13. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of patients with type III Bartter syndrome: picking up large heterozygous deletions with semiquantitative PCR. *Pediatr Res* 62:364-369, 2007
14. Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T. OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 22:975-980, 2007
2. 学会発表
1. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa

- N. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
2. Krol R, Nozu K, Kanda K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K, Iijima K, Matsuo M. Identification of 6 novel mutations in the COL4A5 gene of Japanese Patients with X-linked Alport syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
3. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Krol R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Transient elevation of plasma antidiuretic hormone level after kidney biopsy associated with iatrogenic hyponatremia or postoperative nausea and vomit. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
4. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. A 2-year, Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Moderate-dose Cyclosporine in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007.
5. Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol R, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of 5 Japanese Patients with Type III Bartter Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
6. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
7. Nakayama M, Teramachi M, Kasahara K, Kamei K, Suzuki T, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007
8. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Genetic Backgrounds in Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
9. Nakayama M, Kamei K, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab Therapy for Refractory Focal Segmental Glomerulosclerosis. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
10. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007
11. Kamei K, Iijima K, Honda M,

Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

12. Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular Analysis of Digenic Inheritance in Type IV Bartter Syndrome Phenotype. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

13. Iijima, K. Cyclosporine Treatment for Frequent-relapsing Nephrotic Syndrome. 5th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar, 2007

14. 飯島一誠. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究をおこなうために」厚生労働科学研究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 (H17-小児-002)」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会, 2007

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と
拡大臨床試験体制整備
分担研究報告書

薬剤の用量と安全性の検討、臨床試験体制整備のアドバイス

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

研究要旨

研究協力者と連携し、プレドニゾロンの薬物有害事象や、有効性評価、症例数設定、臨床試験デザインなどに、詳細な最終検討を加えた。定期的なモニタリング報告を行うこととし、今回初めて参加する一般小児科医も含む多施設での臨床試験の問題点を、タイムリーに抽出する体制を整えている。主要評価項目である頻回再発までの期間および安全性の評価項目については、中間解析を行い、試験実施計画の変更及び試験の延長、継続、試験の中止を選択し、研究代表者に勧告することとした。平成19年5月12日の全体班会議でプロトコルの詳細の検討・変更の上で全国約150施設での倫理審査が始まった。平成20年2月1日現在でIRB通過施設が108施設である。早い施設で2007年5月承認で、登録数が27例であり、今後さらに登録スピードが上がることを期待される。年約80症例の登録を見込んで、試験期間を設定していることから、進捗管理及び参加施設への働きかけは継続的に行っていく必要がある。来年度は、特にモニタリング報告結果をふまえて、細かな対策を検討していきたいと考えている。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群に対する初期治療確立を目指した多施設共同臨床研究と拡大臨床試験体制整備において、薬剤の用量・安全性の検討、および臨床試験全体についての体制整備のアドバイスを行う。

B. 研究方法

既存の論文・ガイドラインなどをもと

に、本疾患に対するプレドニゾロン治療についてその用量と安全性の検討を行い、プロトコルの内容が妥当であることを確認した。また、100施設を超える多施設による臨床試験であることから、特に中央事務局・セントラルモニタリングの観点から臨床試験実施体制についてアドバイスをを行った。

（研究の倫理面への配慮）

臨床試験プロトコルの内容の検討に際

し、「臨床研究に関する倫理指針」に従った。施設における臨床試験開始に先立って、倫理委員会などによる審査を受け、上記指針に則って臨床試験を実施している。有害事象報告などにも十分に配慮し、被験者保護に努めている。

C. 結果

プレドニゾロンの長期大量療法については、ステロイド特有の薬物有害反応が治療継続上の問題となることが明らかである。主な薬物有害反応は、成長障害、骨粗鬆症、高血圧、白内障、緑内障、糖尿病、中心性肥満、感染症、消化管潰瘍、精神障害、副腎機能不全などであり、小児では特に成長障害と骨粗鬆症に留意する必要がある。本研究では、国際法（2ヶ月投与）と長期投与法（6ヶ月投与）を比較することから、有効性評価である「無頻回再発期間において非劣性である」ことの評価はもちろん重要であるが、同時に特に問題となる有害事象についての情報を、可能な限り正確に集める必要がある。このため、発熱、高血圧、感染症、副腎機能不全、緑内障、白内障については、そのグレーディングを明確に規定した。また特に臨床家にとって本治療の重大な有害事象と考えられる、骨粗鬆症については、骨折の有無に留意し、可能な施設では骨密度測定を行うこととした。また成長障害の評価として、身長についても試験終了までフォローすることとした。

臨床試験体制については、これまで行ってきた JSKDC (Japanese Study Group of Kidney Disease in Children) の臨床試

験と同様、NPO 日本臨床研究支援ユニットにデータセンター業務を委託し、効果安全性評価委員会も設立した。

生物統計家については、東京大学大橋靖雄教授の指導の元、国立成育医療センター臨床研究フェロー生物統計家の斉藤真梨や同じく臨床研究フェロー医師の佐古まゆみとも協力し、主要評価項目等を十分に吟味し、また先行研究の結果をふまえて、症例数設定を確認し、先行研究の結果と、現実的な集積可能性の観点から、総サンプルサイズは250例とすることが最終決定された。先行研究のデータは10年以上前のものであり、現在の治療成績は先行研究より改善している可能性がある。さらに先行研究の対照治療が4.5ヶ月投与であったのに対し本試験では6ヶ月投与である。このため、予想より頻回再発率が低い場合、実際のイベント数が予測を大きく下回る可能性がある。よって効果安全性評価委員会は、主要評価項目である頻回再発までの期間および安全性の評価項目に関する中間解析を別に定める統計解析計画書に従って行い、試験実施計画の変更及び試験の延長、継続、試験の中止を選択し、研究代表者に勧告することとした（詳細はプロトコル参照）。

平成19年5月12日の班会議において、プロトコルの説明が行われ、細部についての確認と、必要な修正が加えられ、その後各施設の倫理委員会で審査が行われた。

全国約150施設が参加する試験であり、平成20年2月1日現在でIRB通過施設が108施設である。早い施設で2007年5月承認であり、登録数が27例である。

D. 考察

プレドニゾロンの安全性評価については、成長障害、骨粗鬆症をはじめとした有害事象に、データセンターでも十分に注意する必要がある。今後、モニタリング報告書の内容にも十分に留意したい。

臨床試験体制については、参加施設数が100施設を超える大所帯であるために、その品質管理が大きな問題になる可能性がある。IRB 通過概ね一年程度での登録症例数などを持って、ある程度参加施設数をふるいにかけるなどの作業も必要かもしれない。また、プロトコル上にも、重大または継続した実施計画書の不遵守が発見された場合には、該当医師または該当期機関の参加を打ち切ることができる旨、明記しており、試験の進捗を注意深く見守りながら、必要な対策をとる必要がある。また全施設の倫理審査終了に時間はかかっているものの、年約80症例の登録を見込んで、試験期間を設定していることから、進捗管理及び参加施設への働きかけは継続的に行っていく必要がある。来年度は、特にモニタリング報告結果をふまえて、細かな対策を検討していきたいと考えている。

E. 結論

プレドニゾロンの国際法（2ヶ月投与）と長期投与法（6ヶ月投与）の比較のために、特にステロイドの重篤な有害事象に配慮して、プロトコルを作成した。また、生物統計家や若手医師と連携し、プロトコル骨子を検討し、主要評価項目の決定や、統計学的評価法の検討を行った。

100施設を超える、多施設による、臨床試験であるが、概ね初年度は、好調なスタートがきれている。セントラルモニタリングを行い、モニタリング報告の内容を慎重に検討しながら、試験の品質管理と安全性への配慮を、今後とも行っていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ 中村秀文: 国際共同治験の現状と問題点. 追加発言 (1): 小児科領域の現状と取り組み. 臨床評価 35:237-246, 2007.

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文: 日本における小児臨床研究の現状. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究を行うために」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会. 横浜. 平成19年6月29日.
- ・ 中村秀文: 小児適応外使用解決の進捗状況と今後の課題-薬剤師との共同作業として-. 第26回城南地区薬剤師セミナー. 東京. 平成19年7月7日.
- ・ Hidefumi Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International course on research ethics. Nagasaki. July 10, 2007.
- ・ 中村秀文: 小児臨床試験の今後の展望

と取り組み. ワークショップ「できる
ことから始めよう! 治験の活性化の
ために」. 第7回CRCと臨床試験の在り
方を考える会議. 横浜. 平成19年9月
16日

- Hidefumi Nakamura: Strategic thoughts on global paediatric research. Stimulation of paediatric research in Japan. The EFGCP Children's Medicines Working Party 3rd Annual Conference. EU Paediatric Regulation: First European Experiences & Strategic Outlook. Brussels. Oct. 6, 2007.
- 中村秀文: 小児医薬品開発の現状と臨床研究審査. 第4回臨床研究審査を考える会議. 静岡. 平成19年11月9日
- 中村秀文: 小児腎疾患領域における臨床試験の現状と留意点. 第31回小児腎疾患懇話会. 名古屋. 平成19年12月1日
- 中村秀文: 小児量域の治験・臨床試験の活性化に向けて. 平成19年度治験推進地域連絡会議. 東京. 平成20年2月16日

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
吉川徳茂	ネフローゼ症候群：小児	腎不全予防医学調査研究委員会	腎不全治療マニュアル	社団法人日本透析医会	東京	2007	169-181
五十嵐隆	腸管出血性大腸菌感染症の初期に抗生物質を投与すると溶血性尿毒症症候群の発症リスクは低下するか？	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	EBM小児疾患の治療	中外医学社	東京	2007	427-430
本田雅敬	長期腹膜透析患儿の実態調査	御手洗哲也，東原英二，秋澤忠男，五十嵐隆，金井好克	Annual Review 腎臓 2007	中外医学社	東京	2007	219-224
飯島一誠	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が最も推奨されるのか？	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	EBM小児疾患の治療	中外医学社	東京	2007	409-412

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村秀文	国際共同治験の現状と問題点. 追加発言(1):小児科領域の現状と取り組み.	臨床評価	35	237-246	2007

腎不全治療 マニュアル

JUL. 2007

腎不全予防医学調査研究委員会 編

社団法人 日本透析医会

13 | ネフローゼ症候群：小児

1 定義・概念

ネフローゼ症候群は糸球体基底膜透過性亢進の結果起こり、高度蛋白尿、低アルブミン血症、浮腫を特徴とする。一次性ネフローゼ症候群（原因が明らかでないもの）と二次性ネフローゼ症候群（原因や基礎疾患の明らかなもの）に分類される。

小児の一次性ネフローゼ症候群のうちの約80%は微小変化型である。微小変化型ネフローゼ症候群の90%はステロイド感受性でステロイド治療に良く反応し、完全寛解する。しかし約40%の症例はステロイドの減量、中止により頻回に再発を繰り返し、長期ステロイド使用による副作用が大きな問題となる。

小児の一次性ネフローゼ症候群のうちの約20%は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で、巣状分節性糸球体硬化症が主な疾患である。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は腎不全に進行する可能性が高い。

2 病態生理

ネフローゼ症候群の主要な病態は、糸球体基底膜障害の結果起こってくる、糸球体基底膜から尿中への大量の蛋白漏出と低蛋白血症である。その結果、図26にみられるような浮腫、高脂血症、血液凝固の亢進な

どが起こる。

① 蛋白尿

蛋白尿は糸球体基底膜透過性亢進の結果起こってくるネフローゼ症候群の重要な所見である。蛋白尿の程度は高度で、大量の尿中蛋白排泄を認める。微小変化型ネフローゼ症候群の尿中蛋白の大部分はアルブミンで、尿蛋白の選択性は高い。

② 低蛋白血症

高度蛋白尿の結果、低蛋白血症、特に低アルブミン血症が起こる。尿中蛋白排泄量と低アルブミン血症の程度は相関する。IgGも著明に減少する。

③ 高脂血症

ネフローゼ症候群の患者は高コレステロール血症、高脂血症を呈する。血清コレステロール値と血清アルブミン値は、負の相関を示す。尿蛋白が消失し、血清アルブミン値が正常化すると、脂質も正常化する。

④ 浮腫

浮腫はネフローゼ症候群の主要症状である。低蛋白血症の結果、血中膠質浸透圧は低下し、水分は血管内から間質へ移動する。過剰な間質液は重力依存性に軟部組織に蓄積する。最初は眼瞼に出現し、朝によく目立つ。やがて浮腫は下肢、男児では陰嚢にも出現し腫張する。腹水、胸水も貯留する。

⑤ 循環血漿量減少

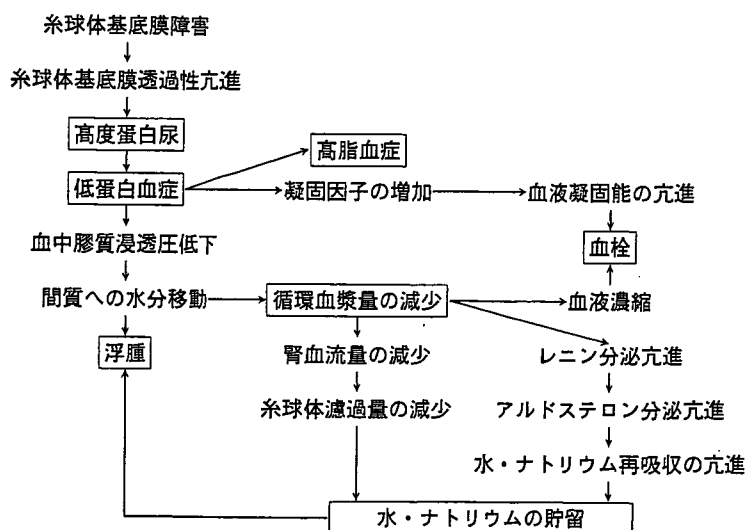


図26 ネフローゼ症候群の病態

血管内から間質への水分移動の結果、循環血漿量は減少し、腹痛、嘔吐を起こすことがある。このような際は血圧は低く、手足は冷たい。

⑥ 血液凝固能の亢進

ネフローゼ症候群では血中フィブリノーゲン、V、VII、VIII、von Willbrand、X 因子の増加、血小板の増加、AT-III の減少などのために、血液凝固能は亢進状態にある。かつ循環血漿量の減少により血液は濃縮されており、下肢、腎、頭蓋内に血栓をつくりやすい。

3 臨床症状

微小糸球体変化型ネフローゼ症候群は2～6歳の小児に多く、男女比は2～2.5:1と男児に多い。本症候群の主要な臨床像は糸球体係蹄壁の透過性亢進による高度の蛋白尿と低蛋白血症であるが、その結果、浮腫、高脂血症、血液凝固能の亢進などが起こる。持続性の血尿を認めるものは稀で、通常、血圧、腎機能は正常である。浮腫はネフローゼ症候群の主要症状である。過剰な細胞外液は重力依存性に軟部組織に蓄積する。最初は眼瞼に出現し、朝によく目立つ。やがて浮腫は下肢、男児では陰嚢にも出現し腫張する。腹水、胸水も蓄積する。

4 診断

小児ネフローゼ症候群の診断基準（国際小児腎臓病研究班）は、高度蛋白尿（尿蛋白量は40 mg/h/m²以上）+低アルブミン血症（血清アルブミン量2.5 g/dl以下）である。

微小変化型ネフローゼ症候群の確定診断のためには腎生検が必要である。小児の一次性ネフローゼ症候群の約80%は微小変化型で、持続性血尿、高血圧、腎機能低下、低補体血症を認めない。小児で臨床所見より微小変化型が疑われる場合には、腎生検は行わずにステロイド治療を開始する。一方、持続性血尿、高血圧、腎機能低下、低補体血症を伴う場合、ステロイド治療に反応しない場合は、微小変化型以外の病型の可能性が大きく、小児でも腎生検が必要である。

5 治療方針

小児の微小糸球体変化型ネフローゼ症候群は、ステロイド治療によく反応し予後も良好である。しかし約

40%の症例はステロイドの減量、中止により頻回に再発を繰り返し、長期ステロイド使用による重篤な副作用が大きな問題である。ステロイド反応性頻回再発型ネフローゼ症候群でステロイドの副作用が問題となった場合、再発防止の目的で免疫抑制薬を投与する。免疫抑制薬の第一選択はシクロスポリンである。ステロイドの発育障害については特に思春期男児の場合、長期ステロイド治療により最終身長低下をもたらすため、2年間のシクロスポリン治療によりステロイドからの離脱を計り、身長発育のcatch-upを期待する。

初発時のステロイド治療の最初の1カ月間は入院治療を原則とする。再発時は蛋白尿が消失するまでは入院治療を原則とする。初発から1年間は、毎朝自宅で、尿蛋白のチェックをする。

薬物治療に関しては、日本小児腎臓病学会の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（別表）（日本小児科学会雑誌、109; 1066, 2005, 日本腎臓学会誌、47; 790, 2005, 日本小児腎臓病学会ホームページ<http://www.jspn.jp/>よりダウンロード可能）を参考にする。

以下に著者の治療法を示す。

(1) ステロイド治療

微小変化型ネフローゼ症候群小児の90%はステロイド治療によく反応する。ステロイド投与方法としてはInternational Study of Kidney Disease in Children方式が用いられている。

① 初発時

プレドニゾロン2 mg/kg/日（最大量80 mg/日）分3、食後を4週間投与。

引き続き1.3 mg/kg/日（最大量80 mg/日）を隔日、分1、朝食後、4週間投与する。

② 再発時

早朝尿蛋白が100 mg/dl以上、3日間持続した場合を再発とし、再発時の治療を行う。

プレドニゾロン2 mg/kg/日（最大量80 mg/日）分3、早朝尿蛋白陰性化後3日間投与。

引き続き2 mg/kg/日（最大量80 mg/日）を隔日、分1、朝食後、2週間投与。

1 mg/kg/日を隔日、分1、朝食後、2週間投与。

0.5 mg/kg/日を隔日、分1、朝食後、2週間投与し中止。