

能性が示唆された。今後は、CP-IgM 抗体値が自然経過において変動するか、そして CP-IgM 抗体陽性例において、CP 感染に対する治療が MPO-ANCA 腎症の治療の 1 つになりうるかなどについて検討する必要がある。

## E. 結論

MPO-ANCA 関連腎炎の一部の患者においては CP 感染が病因となっている可能性がある。本症の病態解明、治療法の進歩に対して今後さらに検討すべきテーマである。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし

### 2. 学会発表

川口武彦、北村洋、菅井久子、遊佐な  
を子、田熊淑男、堀田修

MPO-ANCA 関連腎炎患者における  
*chlamydia pneumoniae* 感染

第 51 回 日本腎臓学会総会 2008 発表  
予定

難治性ネフローゼ症候群分科会  
分担・各個研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書

「難治性ネフローゼ症候群治療に関する多施設共同研究」

分担研究者 齊藤 喬雄  
福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学講座教授

研究要旨

難治性ネフローゼ症候群の診療指針を改訂するに当たり、とくに免疫抑制薬の効果に関するエビデンスを明らかにするために、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にプレドニゾン（PSL）とシクロスポリン（CyA）併用療法およびPSLとミゾリビン（MZR）併用療法の多施設共同試験を行ってきた。コンピュータWEBサイトにおいて、前者では、29施設よりCyA朝食前一括投与（分1群）33例（膜性腎症24例、巣状糸球体硬化症9例）、朝夕食前分割投与（分2群）32例（膜性腎症25例、巣状糸球体硬化症7例）の登録が、後者では23施設よりMZR朝食後一括投与（分1群）21例、毎食後3分割投与（分3群）22例の膜性腎症の登録がなされた。今回は、昨年引き続き中間解析の結果を示し、とくに血中濃度と治療効果の関係にも触れた。また、CyA使用状況やCyA腎症に関する腎生検のアンケート調査を行い、CyA長期使用やCyA腎症に対する今後の検討に備えた。

A. 研究目的

進行性腎障害の1つである難治性ネフローゼ症候群の診療指針改訂に向けて新たな免疫抑制療法のエビデンスを確立するために、プレドニゾン(PSL)とシクロスポリン(CyA)併用療法および PSL とミゾリビン(MZR)併用療法の多施設共同試験を平成 16 年度より開始した。前年度にその中間解析結果を発表したが、今回はさらに、この1年間の解析結果を追加した。とくに、その血中濃度と治療効果の関係についても検討した。さらに、CyA については、腎症の惹起性が問題とされ

ている反面、長期使用も注目されている。そこで、その検討の糸口として、簡単なアンケート調査を行ったので、その結果も合わせて報告する。

B. 研究方法

1. PSL と CyA 併用療法および PSL と MZR 併用療法の多施設共同試験

PSL と CyA 併用療法については、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症と巣状糸球体硬化症(FGS)を対象とし、PSL と MZR 併用療法についてはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症を

対象とした。研究方法、評価項目、観察項目等は、これまでの進行性腎障害に関する調査研究の業績報告書に記したとおりである。

この研究の実施に当たっては、平成16年4月より本調査研究班に所属する内科施設をはじめ腎疾患専門施設への参加を呼びかけ、それぞれの施設での倫理委員会あるいはそれに相当する審査委員会へ承認申請を依頼した。症例登録についてはWEBサイト (<https://www.wan.jp/mhlw/>) で行ったが、平成20年1月をもって終了した。

これらの多施設共同試験は、それぞれUMIN-CTR試験情報にC000000368およびC000000369として平成18年3月27日に登録し公開した。さらに、2007(平成19)年度サンフランシスコで開催された第40回米国腎臓学会総会Poster Information Sessionにおいても発表し、情報の公開を行った(学会発表1, 2)

## 2. 中間解析の方法

PSLとCyA併用療法、PSLとMZR併用療法のそれぞれについて、コンピュータに登録された症例のデータを分析した。PSLとCyA併用療法に関しては、予定の48週間の観察を終えた症例を中心に、CyA 3mg/kg 体重/日の朝1回一括食前投与群(分1群)と朝夕2回分割食前投与群(分2群)のそれぞれにおける尿蛋白(UP)、血清総蛋白(TP)、血清アルブミン(SA1b)、血清総コレステロール(TC)、血液尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(Scr)など

のデータの統計学的分析を行い、反復型分散分析法で分1群と分2群間の有意差の検定も試みた。

また、観察期間中にCyA血中濃度が測定された症例については、服用前濃度(C0、いわゆるトラフ値)と服用後2時間目の濃度(C2)のそれぞれと48週後の尿蛋白を比較し、血中濃度と治療効果との関係を検討した。

PSLとMZR併用療法については、MZR150mg/日の朝1回一括食後投与群(分1群)と朝昼夕3回分割食後投与群(分3群)の比較試験であるが、2年間の観察が終了した症例が少ないため、1年を経過した症例についてPSLとCyA併用療法の場合と同様の検討を行った。これとは別に、福岡大学病院で経験したMZR服用ネフローゼ症候群服用患者において、MZRの血中濃度を測定し、腎機能との関係を検討した。

## 3. CyA使用状況やCyA腎障害に関する腎生検についてのアンケート調査

CyAの長期使用の検討のために、その使用状況やCyA腎症に関する腎生検について、簡単なアンケート調査をおこなった。調査の対象は、難治性ネフローゼ症候群分科会に所属する研究協力者の施設をはじめ37施設に依頼した。調査内容は、最近の使用例数、用量、使用期間、腎生検実施数と組織診断による腎症の程度などである。

(研究の倫理面への配慮)

これまでも示したように、多施設共同研究の実施に当たっては、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」に従うこととし、とくにインターネットを利用した登録については、個人情報保護法に基づき、個人情報保護方針を定めるとともに、各施設での連結不可能匿名化を厳格に行い、集計上個人が特定されないように配慮した。また、被験者に対する研究内容の説明や同意書の作成を義務付けている。なお、前述のように、この研究は参加各施設の倫理委員会およびそれに相当する審査委員会の承認を得ることで実施している。

## C. 結果

### 1. PSL と CyA 併用療法

29 施設より分 1 群 33 例（膜性腎症 24 例、FGS 9 例）、分 2 群 32 例（膜性腎症 25 例、FGS 7 例）が登録された。これらの症例の現況を膜性腎症、FGS に分けて図 1 に、両疾患を合わせて図 2 に示した。治療効果すなわち完全寛解(CR)、不完全寛解 I 型 (ICR-I)、不完全寛解 II 型 (ICR-II)、無効、悪化に分類した症例は 48 週の観察が終了した症例である。継続中は 48 週までの観察が終了せず、途中のデータが登録されている症例である。これに対して、未記入は登録のみで、治療後の記録がなされていない例、中止脱落は何らかの理由で、治療が中断された例を示す。その内訳については表 1 に記す。

図 2 に示したように、現在のところ、

観察期間が終了した症例の大部分で、治療効果がみられた。また、群間比較では、分 1 群では完全寛解に至った症例が多いものの、無効や悪化例もみられた。昨年より観察期間が終了した症例が増加しているが、まだ、継続中の症例も多く（表 2）、最終的な結果が示されるに至っていない。表 1 に示したような合併症のうち、脳膿瘍を呈した例もあったが、CyA との因果関係はないと思われる。その他に、現在まで重篤な副作用の報告はない。

分 1 群と分 2 群のそれぞれにおける UP、Scr、BUN、TP、SAIb、TC、の経時的変化を図 3～8 に示した。なお、FGS の症例数が少ないため、昨年度の同様、FGS 例についてのみ示すことは行わず、膜性腎症例および膜性腎症+FGS 例について示した。いずれの項目でも、現在のところ群間に有意差はなかった。いずれの群でも、尿蛋白減少は明かであったが、両群間に差はみられなかった。また、尿蛋白の減少に伴い、TP や SAIb が上昇していた。Scr や BUN は試験開始時より分 2 群が若干高値であったが、図 4、5 に示したように群間での性差や年齢差は特になく、Ccr は分 2 群が高値であるという、やや矛盾した結果になったのは、昨年度の報告と同様である。

観察期間中の測定された各症例の血中濃度 C0、C2 平均値とそれらの症例の観察終了時（48 週）の尿蛋白との関係を調べたところ、分 1 群の大部分の症例で C2 が 530ng/ml 以上であり、そのような症例の観察終了時の尿蛋

白は、分2群で C2 が 530ng/ml 以下の症例のそれより、有意に低下していた。(Fisher's test:  $p=0.038$ , 図9, 学会発表3)。

## 2. PSL と MZR 併用療法

現在まで、23施設より分1群21例、分3群22例の膜性腎症の登録がなされている。昨年度同様、今年度においてもまだ2年の観察を終了した症例は少なく、1年観察時までの状況を図10に示した。分1群に比べ分2群で結果が分かっている症例が多いが、これは2年間の観察期においてまだ未記入例が少なくないためと思われる。各検査成績の変化は図11~13に示した。両群を比較して検討をおこなえる段階ではないが、完全寛解に至った症例が多く、いずれの群でも UP の減少、TP や SA1b の上昇、TC の正常化などが観察されている。一方、合併症や効果不十分での中止・脱落例は、分1群で2例、分2群で1例にとどまっております。重篤な有害自称は認められていない(表3)。

福岡大学で調査した MZR 分1投与24例の平均血中濃度の測定結果では、C2 から C6 まで、概ね  $1.5\sim 2.0\mu\text{g/L}$  のなだらかなピーク値を示した(図12, 学会発表4)。このなかで、 $\text{Ccr}50\text{mL/min}$  以下の症例では、ピーク値が  $3\mu\text{g/L}$  以上となることもあったが、 $\text{Ccr}50\text{mL/min}$  以上の症例では、ほとんどが  $3\mu\text{g/L}$  以下であった。Scr 値から求めた GFR 推算式 (MDRD 変法) と MZR の投与量から図14に示したような C2 を求める回帰式が得られ

( $R=0.56$ )、C2 が  $2.0\mu\text{g/L}$  となるためには、CKD 各ステージごとに hy おう表4に示したような NZR の投与量が必要であることが試算された。

## 3. CyA の使用状況、腎生検についてのアンケート調査 (表5)

依頼した37施設のうち18施設から428例についての回答を得た。投与量は基本的には保険適用どおりで、微小変化群の再発予防には  $1.5\text{mg/kg}$  体重/日、膜性腎症や FGS では  $3\text{mg/kg}$  体重/日であった。投与期間については、大多数の13施設が2年ないしそれ以上投与している実態が明らかとなった。腎生検は8施設で52例が行われたが、CyA 腎症としてはほとんどが軽症以下の診断であった。しかし、平均22ヵ月の服用で中等度と判断された症例が4例あり、10年の服用で重症となった症例の報告もあった。

## D. 考察

ネフローゼ症候群における CyA などを中心とした治療指針は、我々も参加して2005年にロンドンで行われたガイドライン・ミーティングで討議され、先般 *Kidney International* 誌に発表された(論文1)。この指針は、これまでの免疫抑制薬に関する無作為対照試験の成果をはじめ、多くの研究に基づいている。しかし、細胞毒性による副作用が問題視されてきたシクロホスファミドや日本での発売が認められていないクロラムブチルなどに比較して、必ずしも CyA の有効性が上回っていないことも示している。

このため、われわれは、すでに保険適用が認められている CyA について、その効果をより明確にすることを目的として、1日1回一括食前投与を従来の分2分割投与と比較する前向き多施設共同試験を実施してきた。昨年度の中間解析（学会発表5）と同様、いずれの群でも多くの症例が寛解状態になり、CyAの有効性は認められるが、まだ、分2群との比較において、分1群がより有効であるとの結論には至っていない。しかし、1日1回一括食前投与の有用性については、支持する研究が最近報告され、我々が福岡大学薬学部と行った共同研究でも同様の結果を得ている（論文2）。ただ、これらは、用法による血中濃度の変化を示しただけで、治療効果と結びついた報告はなかった。これに対して、今回の多施設共同研究では、分1群でC2値が有意に高値であったと同時に、寛解に至る症例数も有意に多いことが示された。この結果は今般の米国腎臓学会でも報告することができたが（学会発表3）、今後症例を増やして検討する必要がある。今年度は本調査研究班の最終年度に当たるため、多施設共同研究の登録例数は予定をかなり下回る症例数で終了せざるを得なかった。それでも、継続中の症例の観察が終了すれば、より明確な結論が得られると思う。

MZR はわが国で開発されたプリン代謝拮抗薬であるが、白血球減少などの副作用が同種のアザチオプリンより少なく、ネフローゼ症候群などに対

する効果が注目されているもののその保険適用がないミコフェノール酸モフェチルに代わる薬剤とされる。

PSLとMZRの併用療法については、観察期間が2年ということもあり、前年度同様、本年度もまだ十分な解析ができていない。しかし、多くの症例が1年の経過で寛解に至っており、観察終了時までには何らかの成果が期待できる。MZRは腎排泄型の薬剤であるが、福岡大学における検討では、腎機能と投与量から血中濃度を推定する試みがなされた。これにより、腎機能が悪いからといってただちに薬剤を中止することなく、薬剤投与量を決定することが可能かと思われる。また、CyAの場合と同様に、長期観察の結果は、血中濃度と効果の関係を明らかにし、投与法の改善にも寄与することが期待できる。

CyAなどいわゆるカルシニューリン・インヒビターの有用性が注目され、長期使用も考慮されているが、その場合、副作用にも注意が必要である。しかし、CyA腎症については、移植腎ではかなり調査研究がなされているようであるが、ネフローゼ症候群でまとまった検討が行われていない。今回のアンケート調査は、きわめて簡略なものであり、そこから導き出される点は多くないが、長期使用例が少なくないことは注目に値する。通常の使用量では腎症の重症度は高くないようであるが、腎生検による病理学的検討はその点を明確にする上で有用と思われる。

## E. 結論

本調査研究班の最終年度にあたり、難治性ネフローゼ症候群の改訂に向けて、研究協力者の助けを得て、多施設共同研究を行ってきた。改訂のための成果はまだ十分ではないが、各個研究の結果や文献的な考察により、取りあえず CyA や MZR の用法、用量などを考慮しながら改訂の作業を行いたいと考えている。

## F. 健康危険情報

難治性ネフローゼ症候群に関する情報は、本分科会での知見をもとに、一般利用者向け、医療従事者向けとして、難病情報センター・ホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/> に掲載している。

## 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) Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nackman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 72:1429-1447, 2007
- 2) 上野雅代、山内淳史、小河原晤、斉藤喬雄、二神幸次郎、首藤英樹、

片岡泰文. 難治性ネフローゼ症候群患者に対するシクロスポリンの最適投与法. *医療薬学* 33:831-839, 2007

### 2. 学会発表

- 1) Saito T, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Iwano M, Nishi S, Yoshimura A, Matsumoto K, Sato H, Honda M, Tomino Y. Multicenter Study for Combined Therapy of Prednisolone and Cyclosporin (CyA) in Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS). 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Poster Information Session, San Francisco, 2007
- 2) Saito T, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Iwano M, Nishi S, Yoshimura A, Matsumoto K, Sato H, Honda M, Tomino Y. Multicenter Study for Combined Therapy of Prednisolone and Mizoribine (MZR) in Membranous Nephropathy (MGN) with Steroid Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS). 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Poster Information Session, San Francisco, 2007
- 3) Saito T, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Iwano M, Nishi S, Yoshimura A, Matsumoto K, Sato H, Honda M, Tomino Y. Effect of preprandial once-a-day



administration of cyclosporine (CyA)  
for steroid resistant nephrotic  
syndrome. (SRNS). 40<sup>th</sup> Annual  
Meeting of the American Society of  
Nephrology, SA-PO997, San  
Francisco, 2007

- 4) 小河原 悟、安部泰弘、石村  
春令、村田敏晃、斉藤喬雄. ミゾ  
リビン薬物動態における推定 GFR  
を用いた腎機能評価の有用性. 第  
50回日本腎臓学会学術総会、O-125、  
浜松、2007年
- 5) 斉藤喬雄. 難治性ネフローゼ  
症候群分科会報告. 第50回日本腎  
臓学会学術総会公開シンポジウム、  
浜松、2007年

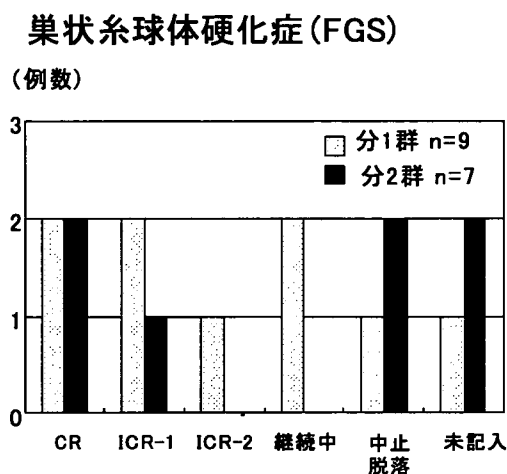
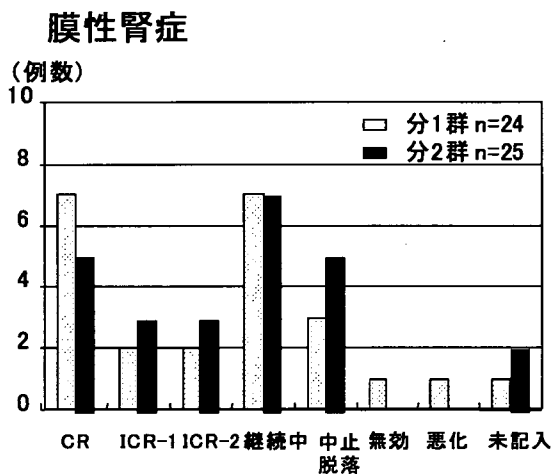


図1 PSLとCyA併用療法における膜性腎症と巣状糸球体硬化症登録症例の現況

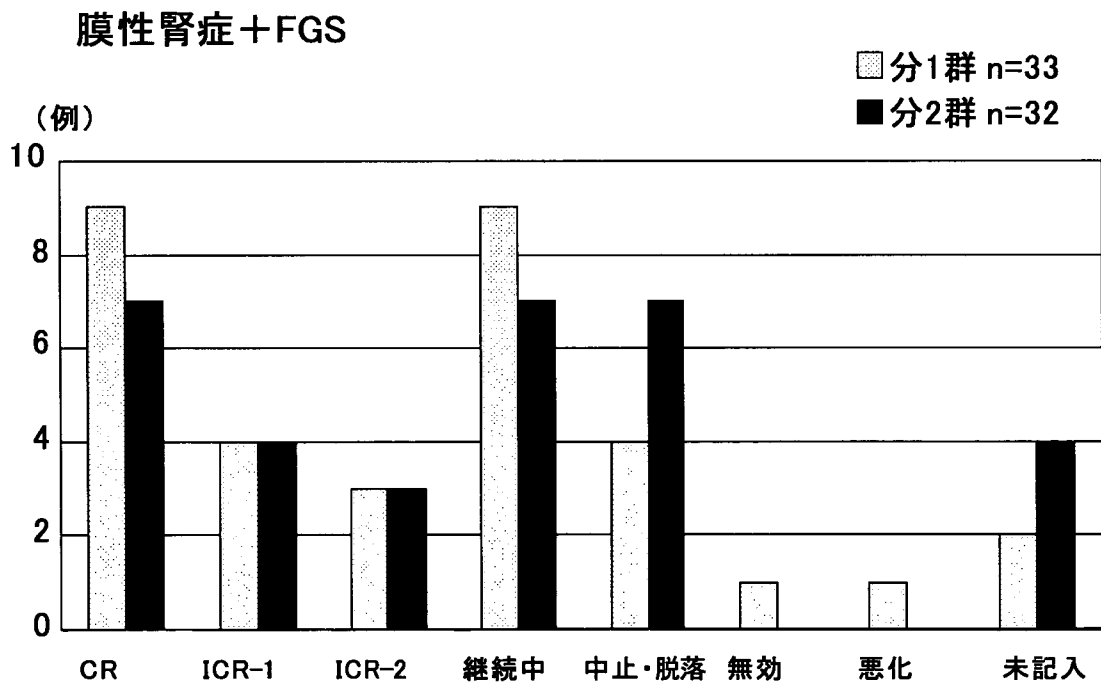


図2 PSLとCyA併用療法における全登録症例の現況

表1 PSL+CyA 併用療法中止・脱落症例

分1群 4例

合併症の発現 2例

- ・ 開始9週より内服後吐き気(膜性腎症)
- ・ 肝機能障害(膜性腎症)

血中濃度の上昇 1例 (FGS)

35週,トランプ値の血中濃度が高いまま

転院 1例 (膜性腎症)

分2群 7例

合併症の発現 4例

- ・ 開始時内服後、嘔気、消化器症状 (FGS)
- ・ 全身しびれ (膜性腎症)
- ・ 8w 脳膿瘍 (膜性腎症)
- ・ 46w 難治性口内炎(膜性腎症)

転科、転院 2例( 膜性腎症)

36w、ICR-2蛋白尿(3+) 指示通り内服できず 1例 (FGS)

表2 PSL+CyA 併用療法継続中の症例

分1群 9例: 完全寛解 1例(24週)

不完全寛解 I 型 3例(12週、19週、20週)

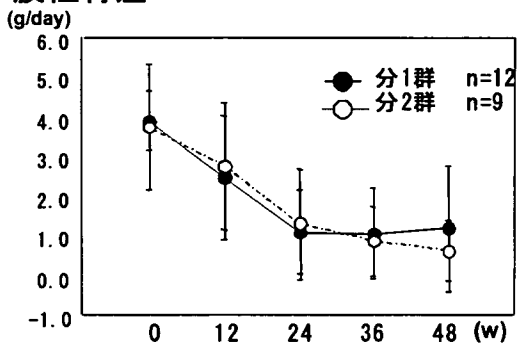
不完全寛解 II 型 5例(4週2例、7週、12週、44週)

分2群 7例: 開始時2例

不完全寛解 I 型 3例(12週2例、20週1例)

不完全寛解 II 型 2例(6週、28週)

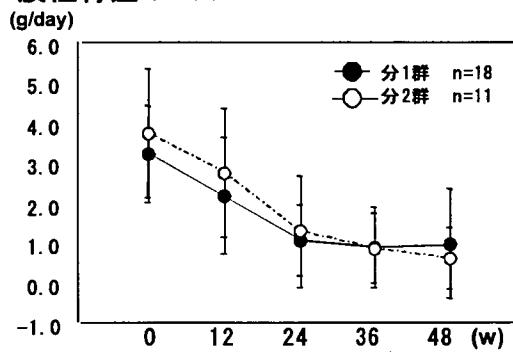
### 膜性腎症



分1群 性別 男:女=6:6  
 年齢 48.6±14.6歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=6:3  
 年齢 55.8±6.4歳

### 膜性腎症+FGS

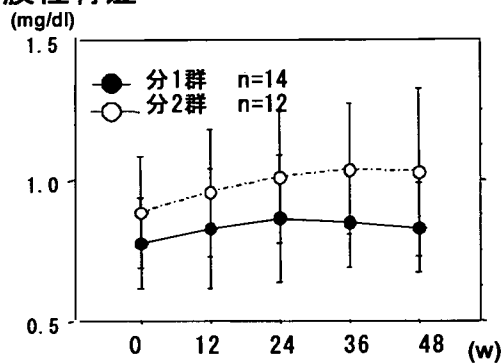


分1群 性別 男:女=9:9  
 年齢 45.6±16.2

分2群 性別 男:女=6:5  
 年齢 55.9±7.7

図3 PSLとCyA併用療法における尿蛋白の群間比較

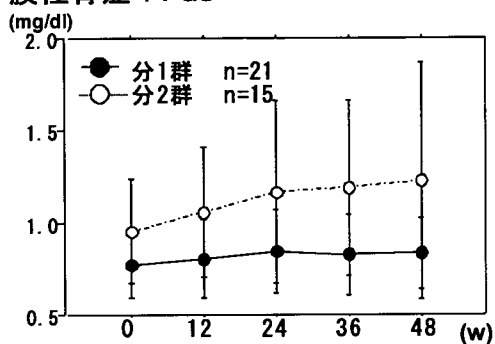
### 膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:7  
 年齢 50.4±16.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:5  
 年齢 56.9±6.9歳

### 膜性腎症+FGS

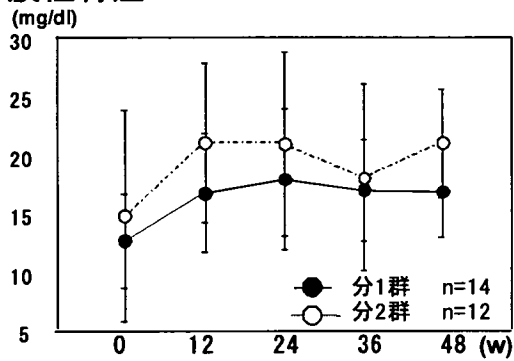


分1群 性別 男:女=10:11  
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:7  
 年齢 56.7±11.6

図4 PSLとCyA併用療法における血清クレアチニンの群間比較

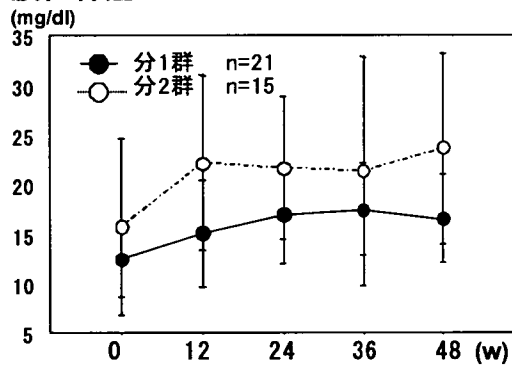
**膜性腎症**



分1群 性別 男:女=7:7  
 年齢 50.6±14.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:5  
 年齢 56.9±6.9歳

**膜性腎症+FGS**

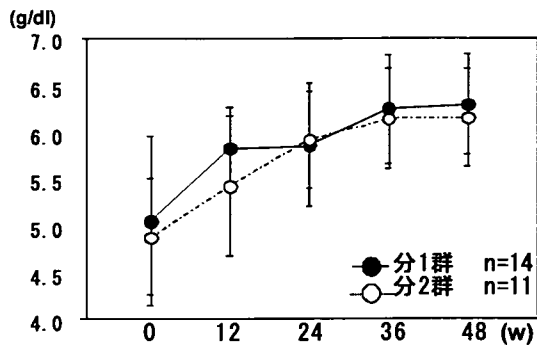


分1群 性別 男:女=10:11  
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:7  
 年齢 56.7±11.6

図5 PSLとCyA併用療法における血液尿素窒素(BUN)の群間比較

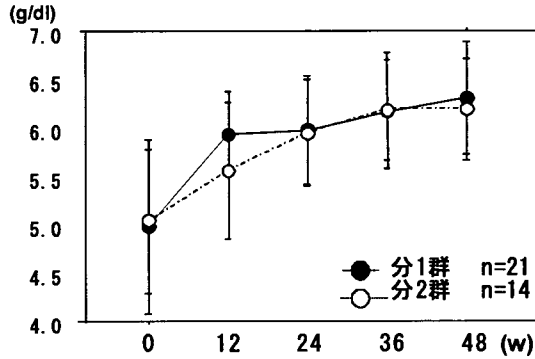
### 膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:7  
 年齢 50.6±14.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:4  
 年齢 56.5±7.0歳

### 膜性腎症+FGS

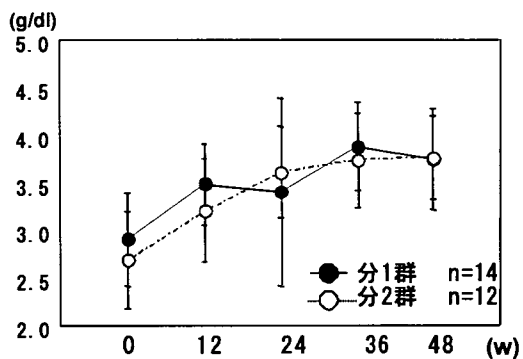


分1群 性別 男:女=10:11  
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:6  
 年齢 56.4±12.0

図6 PSLとCyA併用療法における血清総蛋白の群間比較

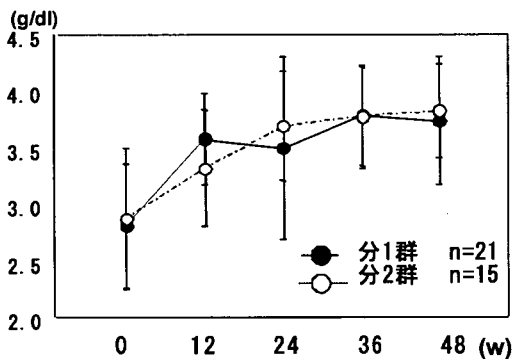
### 膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:7  
 年齢 50.6±14.4歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=7:5  
 年齢 56.9±6.9歳

### 膜性腎症+FGS



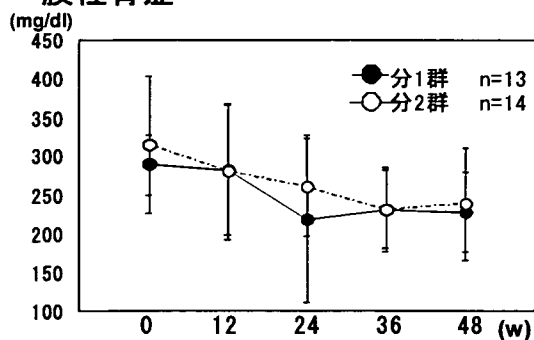
分1群 性別 男:女=10:11  
 年齢 47.7±15.9

分2群 性別 男:女=8:7  
 年齢 56.7±11.6

図7 PSLとCyA併用療法における血清アルブミンの群間比較



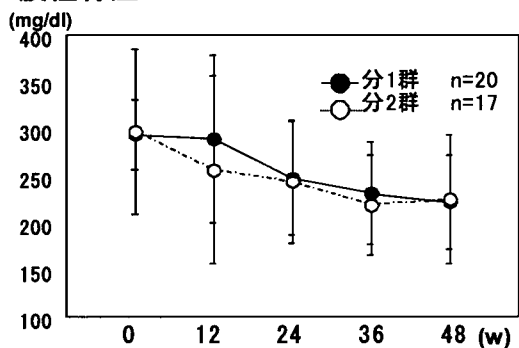
### 膜性腎症



分1群 性別 男:女=7:6  
 年齢 50.4±15.0歳(平均±SD)

分2群 性別 男:女=9:5  
 年齢 55.6±7.9歳

### 膜性腎症+FGS



分1群 性別 男:女=10:10  
 年齢 47.4±16.2

分2群 性別 男:女=10:7  
 年齢 55.6±11.7

図8 PSLとCyA併用療法における血清総コレステロールの群間比較

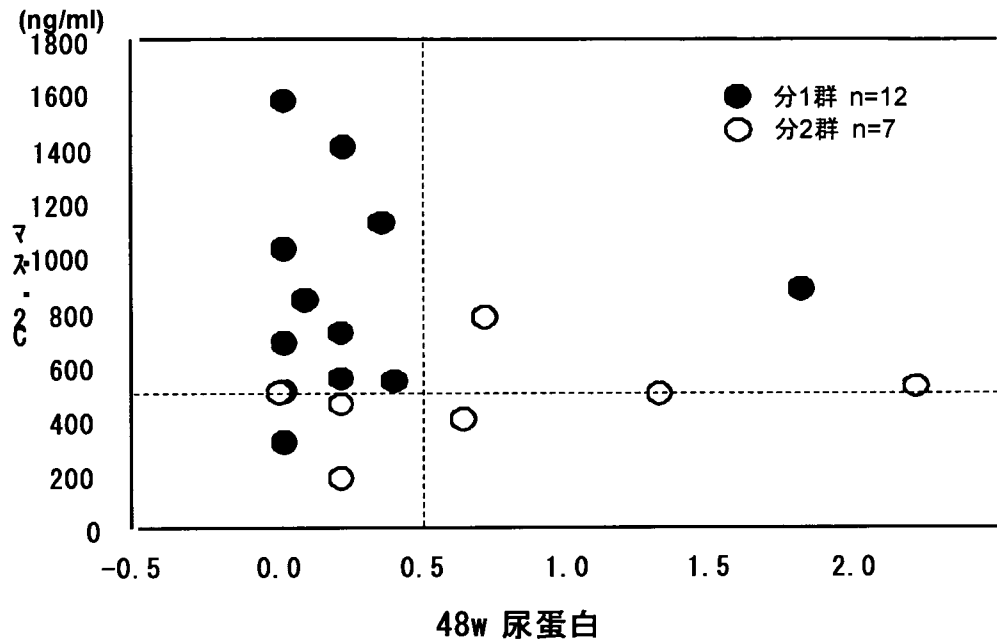


図9 PSLとCyA併用療法における48週後の尿蛋白と平均C2値

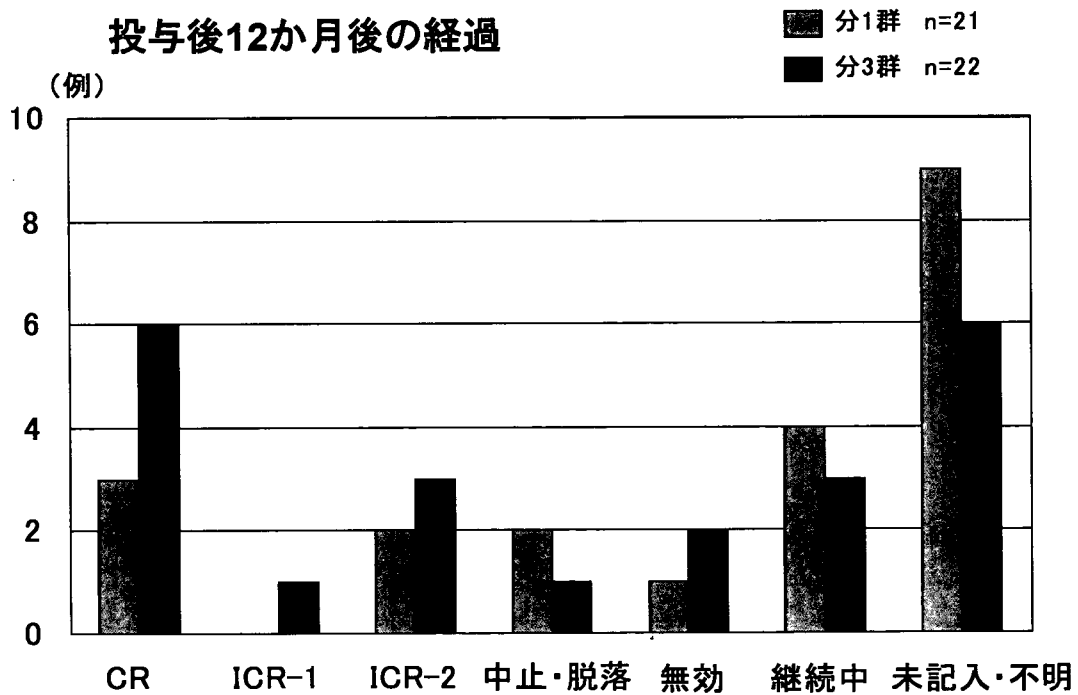


図10 PSLとMZR併用療法における膜性腎症登録症例の現況

表3 PSL+MZR併用療法継続中の症例

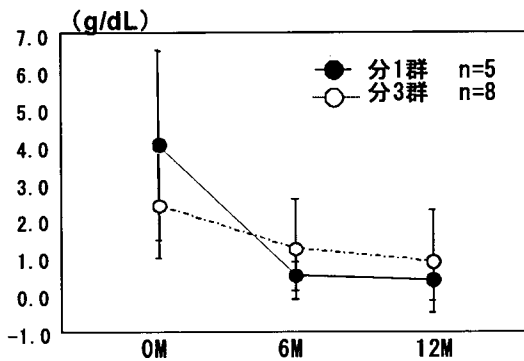
継続中

分1群	4例	開始より	2ヶ月	1例
			3ヶ月	2例
			6ヶ月	1例
分3群	3例	開始より	2ヶ月	1例
			3ヶ月	2例

中止・脱落

分1群	2例	効果不十分あるいは全く認められない	1例
		合併症の発現(3M)	1例
分3群	1例	合併症の発現(2M) 耳鳴り	1例

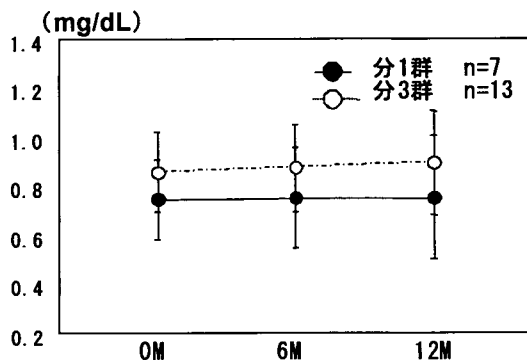
尿蛋白



分1群 性別 男:女=3:2  
年齢 51.0±11.4歳(平均±SD)

分3群 性別 男:女=5:3  
年齢 62.1±6.7歳

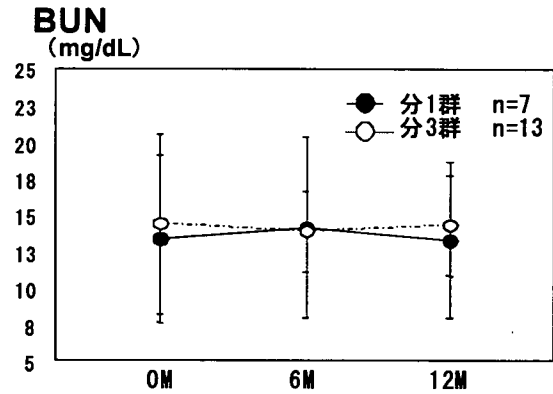
血清クレアチニン



分1群 性別 男:女=5:2  
年齢 54.3±11.1歳(平均±SD)

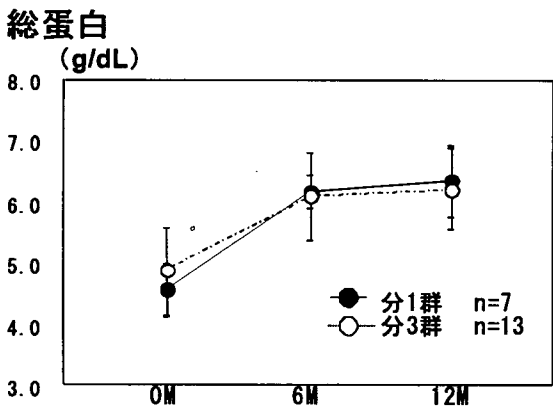
分3群 性別 男:女=10:3  
年齢 59.6±7.1歳

図11 PSLとMZR併用療法における尿蛋白と血清クレアチニンの群間比較



分1群 性別 男:女=5:2  
 年齢 54.3±11.1歳(平均±SD)

分3群 性別 男:女=10:3  
 年齢 59.6±7.1歳



分1群 性別 男:女=5:2  
 年齢 54.3±11.2歳(平均±SD)

分3群 性別 男:女=10:3  
 年齢 59.6±7.2歳

図12 PSLとMZR併用療法におけるBUNと血清総蛋白の群間比較