

H. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ H. Nakamura and S. Ono: Japanese Prospective. In: Pediatric Drug Development: Concepts and Applications (Eds: A. E. Mulberg, S. A. Silber and J. N. van den Anker). John Wiley & Sons, Inc. pp 153-164, 2009

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文: 小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状 - 日本発のエビデンス創出のために -. 香川県小児科医会 春季学術集会. 高松. 2008年4月12日
- ・ 中村秀文: 小児治験について. ワークショップ (2) 小児医薬品開発における課題. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会. 東京. 2008年6月25日
- ・ H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki Univ. 2008.7.1.
- ・ H. Nakamura: Japanese Initiatives in Pediatric Pharmacology. IUPHAR CPT 2008. The Toronto Satellite in Pediatric Pharmacology "International Networking", Toronto. July 25-26, 2008
- ・ H. Nakamura: The Needs of a Billion Asian Children. Pediatric Clinical Pharmacology at the Dawn of New Era. The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. Quebec City. July 28, 2008
- ・ 中村秀文: 薬物動態と薬力学. シンポジウム (5) 「小児麻酔の新たな視点 - 成長と発達を視野に」. 日本臨床麻酔学会第28回大会. 京都平成20年11月21日
- ・ 中村秀文: 適応外使用解決に向けての学会・行政の取り組みと治験・臨床試験. 第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム 6 「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」. 横浜. 2008年12月13日.
- ・ 中村秀文: 小児治験の問題点. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業伊藤進班研究成果等普及啓発事業. 東京. 2009年1月23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

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
Yoshikawa N, Iijima K, Honda M, et al	Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial	Kidney International	73	1167-1173	2008
五十嵐隆, 他	尿細管と蛋白尿	腎と透析	64	876-880	2008
本田雅敬, 他	小児腎疾患領域における Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)	日本小児腎臓病学会雑誌	21	49-54	2008
飯島一誠	小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法	日本小児科学会雑誌	112	965-972	2008
中村秀文	小児医薬品適正使用のための世界的な動きと我が国の現状 -日本発のエビデンスの創出のために-	香川県小児科医学会誌	29	13-18	2008

Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: A prospective, randomized multicenter trial

K Ishikura¹, M Ikeda¹, S Hattori², N Yoshikawa³, S Sasaki⁴, K Iijima⁵, K Nakanishi³, N Yata³ and M Honda¹ for Japanese Study Group of Renal Disease in Children

¹Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, Tokyo, Japan; ²Department of Pediatrics, Kumamoto University College of Medical Science, Kumamoto, Japan; ³Department of Pediatrics, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan and ⁵Division of Nephrology, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

We conducted a prospective, open-label multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of treating children with frequently relapsing nephrotic syndrome with cyclosporine. Patients were randomly divided into two groups with both initially receiving cyclosporine for 6 months to maintain a whole-blood trough level between 80 and 100 ng/ml. Over the next 18 months, the dose was adjusted to maintain a slightly lower (60–80 ng/ml) trough level in Group A, while Group B received a fixed dose of 2.5 mg/kg/day. The primary end point was the rate of sustained remission with analysis based on the intention-to-treat principle. After 2 years, the rate of sustained remission was significantly higher while the hazard ratio for relapse was significantly lower in Group A as compared with Group B. Mild arteriolar hyalinosis of the kidney was more frequently seen in Group A than in Group B, but no patient was diagnosed with striped interstitial fibrosis or tubular atrophy. We conclude that cyclosporine given to maintain targeted trough levels is an effective and relatively safe treatment for children with frequently relapsing nephrotic syndrome.

Kidney International (2008) **73**, 1167–1173; doi:10.1038/ki.2008.24; published online 27 February 2008

KEYWORDS: clinical trial; nephrotic syndrome; cyclosporine; pediatric nephrology

The establishment of effective and safe immunosuppressive therapies other than corticosteroids is urgently required for children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS). Although corticosteroids remain the first-line treatment for nephrotic syndrome and approximately 90% of patients have remission during treatment, a substantial proportion of these patients progress to FRNS.^{1–4} Corticosteroid-related toxicity may lead to serious problems in these patients, such as growth failure, osteoporotic bone disease, cataract and glaucoma, and adrenal suppression.

Cyclosporine (CyA) is an immunosuppressive drug that has been used to sustain remission and decrease exposure to corticosteroids in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome.^{5–20} Although CyA has been shown to be as effective as other immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide and chlorambucil, in children with FRNS or steroid-dependent nephrotic syndrome, its general use remains controversial because of potentially serious adverse effects, including hypertension, infection, neurotoxicity, and nephrotoxicity.^{2,5,6,12,21–24}

The optimal dosage and duration of treatment with CyA for these patients have yet to be determined. Short-term (6-month) courses of CyA are associated with frequent relapses of nephrotic syndrome just after the discontinuation of treatment.¹¹ Low-dose treatment with CyA for 18 months has also produced discouraging results.¹⁰ On the other hand, 2 years of treatment with CyA in a dose producing a trough level of 100 ng/ml caused chronic CyA-induced nephrotoxicity in 7 of 13 patients.⁸ To better define the optimal dosage and duration of treatment with CyA, we conducted a prospective, randomized, open-label multicenter trial to evaluate the efficacy and toxicity of a 2-year course of treatment with CyA (Sandimmune; Novartis, Basel, Switzerland) in children with FRNS.

RESULTS

Analysis set (data set)

Between January 1996 and January 2002, a total of 56 patients were registered at 23 centers and randomly assigned

Correspondence: K Ishikura, Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital, 1-3-1 Umezono, Kiyose-city, Tokyo 204-8567 Japan. E-mail: kenzo@ii.e-mansion.com

The participants were listed at the end of the manuscript

Received 22 March 2007; revised 22 November 2007; accepted 12 December 2008; published online 27 February 2008

to treatment group (Group A, 29; Group B, 27). One patient was later found to be ineligible, and another patient was lost to follow-up and had no data available. These two patients were excluded from all analyses. All 10 patients enrolled at three particular centers received the regimen for Group A regardless of the assigned treatment (three patients in Group A and seven in Group B); the steering committee decided to exclude these 10 patients from all analyses except for the analysis of adverse events because these three centers were considered to violate the guidelines for good clinical practice in Japan. Therefore, this report is based on 44 patients in the intention-to-treat analysis.

A flow diagram of the patients, summarizing the numbers of patients assigned to treatment, followed up, and included in analyses, is shown in Figure 1. Data from 3 of 17 patients who discontinued the allocated treatment regimen were used as censored observations in the survival analyses: 1 (Group B) because of progression to steroid resistance and 2 because of adverse events (Group A, 1 and Group B, 1).

Patient characteristics

The clinical characteristics of the patients were analyzed to confirm whether major prognostic factors were balanced between the treatment groups. The mean age of the patients was 8.5 years in Group A and 8.9 years in Group B. The demographic characteristics of the patients are shown in Table 1. Before study entry, the number of relapses/year was 3.1 in Group A and 3.6 in Group B (Table 2a, $P = 0.155$). The demographic characteristics of the 10 patients treated at the three excluded centers are also shown in Table 2b.

As for concomitant medications, angiotensin-converting enzyme inhibitors (lisinopril or enalapril) were used in four patients in Group A and one patient in Group B. Calcium channel blockers (nifedipine or amlodipine) were used in two

Table 1 | Patient demographics

Characteristics	Level	Group A (N=24)	Group B (N=20)
		N (%)	N (%)
Age at entry (years)	0 to <3	1 (4.2)	4 (20.0)
	≥3 to <6	6 (25.0)	3 (15.0)
	≥6 to <11	9 (37.5)	5 (25.0)
	≥11	8 (33.3)	8 (40.0)
Age at diagnosis (years)	0 to <3	3 (12.5)	5 (25.0)
	≥3 to <6	13 (54.1)	9 (45.0)
	≥6 to <11	4 (16.7)	3 (15.0)
	≥11	4 (16.7)	2 (10.0)
Missing		0 (0.0)	1 (5.0)
Sex	Male	18 (75.0)	17 (85.0)
	Female	6 (25.0)	3 (15.0)

Table 2a | Relapse rate before entry

Treatment	N	Number of relapses before entry (per year)					
		Missing	Mean	Median	s.d.	Min	Max
Group A	24	1	3.1	3	1.02	2	5
Group B	20	1	3.6	3	1.22	2	6

Table 2b | Relapse rate before entry in 10 patients at the three excluded institutions

Treatment	N	Number of relapses before entry (per year)					
		Missing	Mean	Median	s.d.	Min	Max
Group A	3	1	3.0	3	1.41	2	4
Group B	7	2	3.6	3	0.89	3	5

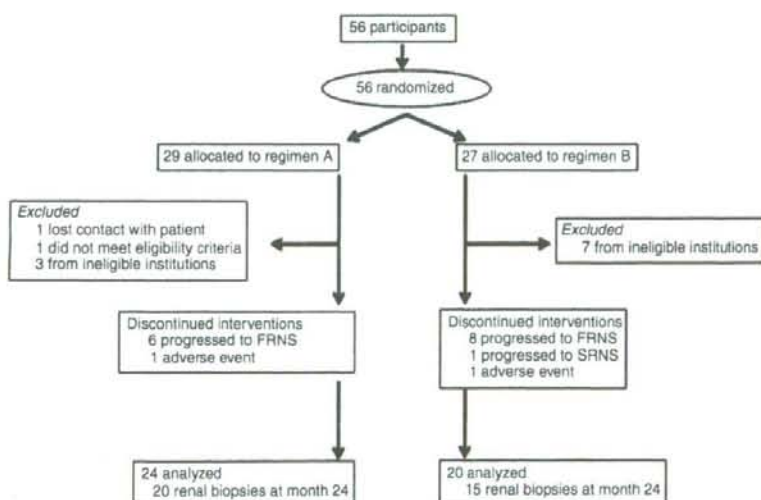


Figure 1 | Flow diagram of the patients. SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome; FRNS, frequently relapsing nephrotic syndrome.

patients in group A and one patient in group B. No patient was prescribed HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in either group.

CyA dosage and trough level

The mean dose of CyA required to maintain the whole-blood trough level between 80 and 100 ng/ml during the first 6 months of treatment was 5.4 mg/kg/day in Group A and 4.7 mg/kg/day in Group B ($P=0.152$). During the next 18 months in Group A, the mean dose of CyA required to maintain a trough level between 60 and 80 ng/ml was 4.8 mg/kg/day (Table 3a). The distribution of the median trough level of CyA during follow-up is shown according to group in Table 3b. During the first 6 months of treatment (the same in both groups), the median trough level of CyA was between 60 and 100 ng/ml in more than 60% of the patients in each group.

Sustained remission

The estimated relapse rate was 0.34 per year for Group A and 0.93 per year for Group B. The rate of patients with sustained remission is shown according to group in Figure 2. At month 24, the estimated sustained remission rate was significantly higher in Group A (50%) than in Group B (15%, $P=0.006$). The hazard ratio for relapse was 0.37 (95% CI: 0.18–0.79, $P=0.01$) in Group A as compared with Group B.

The sustained remission rate among patients without relapse during the first 6 months is shown in Figure 3. At month 24, the estimated sustained remission rate was 57% in Group A and 25% in Group B ($P=0.060$). The hazard ratio

for relapse was 0.43 (95% CI: 0.17–1.09, $P=0.075$) in Group A as compared with Group B.

Progression-free survival

The estimated rate of progression to FRNS was 0.14 per year in Group A and 0.42 per year in Group B. As shown in Figure 4, the progression (to FRNS)-free survival at month 24 was 75% in Group A and 56% in Group B ($P=0.16$). The hazard ratio for progression to FRNS was 0.48 (95% CI: 0.16–1.38, $P=0.17$).

Progression-free survival among patients without progression to FRNS during the first 6 months is shown in Figure 5. At month 24, the estimated progression-free survival was 78% in Group A and 59% in Group B ($P=0.13$). The hazard ratio for progression to FRNS was 0.43 (95% CI: 0.14–1.37, $P=0.15$).

Adverse events

Adverse events are summarized in Table 4. The incidence of hypertension was 25% (6/24) in Group A and 10% (2/20) in

Table 3a | Dose of cyclosporine

Time	Treatment	N	Mean	CyA dose (mg/kg/day)			
				Median	s.d.	Min	Max
Months 1–6	Group A	24	5.4	5.1	1.41	2.8	7.9
	Group B	20	4.7	4.7	1.64	2.0	7.1
Months 7–24	Group A	23	4.8	4.7	1.03	2.9	7.1
	Group B	19	2.5	2.5	—	—	—

CyA, cyclosporine.

Table 3b | Median trough level of cyclosporine

Period	Trough level of CyA (ng/ml)	Group	
		A (N (%))	B (N (%))
Months 1–6	≥40 to <60	1 (4.3)	3 (15.0)
	≥60 to <80	8 (34.8)	12 (60.0)
	≥80 to <100	8 (34.8)	3 (15.0)
	≥100	6 (26.1)	2 (10.0)
Months 7–24	<30	0 (0.0)	6 (37.4)
	≥30 to <40	0 (0.0)	5 (31.2)
	≥40 to <60	3 (13.6)	3 (18.8)
	≥60 to <80	13 (59.1)	1 (6.3)
	≥80 to <100	6 (27.3)	1 (6.3)

CyA, cyclosporine.

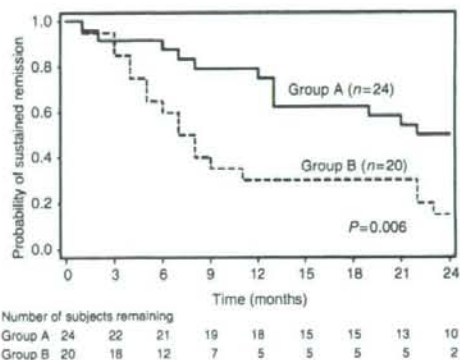


Figure 2 | Proportion of patients with sustained remission among all patients.

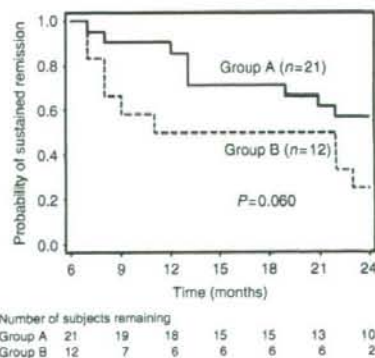


Figure 3 | Proportion of patients with sustained remission among patients who had no relapse for the first 6 months.

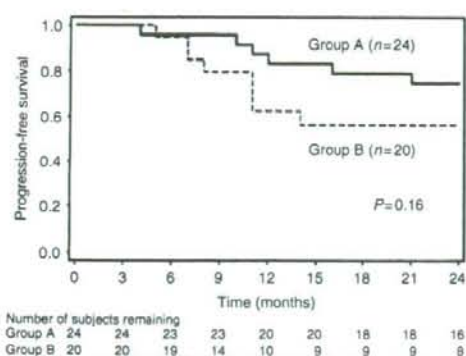


Figure 4 | Progression (to FRNS)-free survival among all patients.

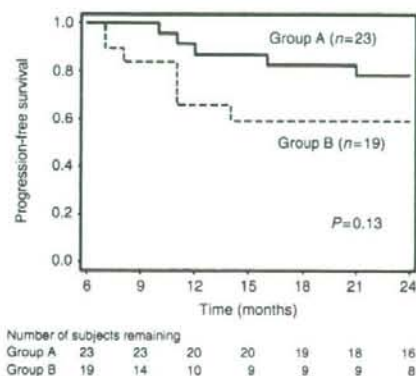


Figure 5 | Progression-free survival among patients who did not progress to FRNS during the first 6 months.

Table 4 | Adverse events

Adverse events	Group A (N=24)	Group B (N=20)
	Incidence N (%)	Incidence N (%)
Hypertension	6 (25.0)	2 (10.0)
Hypertrichosis	4 (16.7)	3 (15.0)
Gingival hypertrophy	2 (8.3)	4 (20.0)
Gastric pain	1 (4.2)	1 (5.0)
Headache	1 (4.2)	1 (5.0)
Ileus	1 (4.2)	0 (0.0)
Gastric discomfort	0 (0.0)	1 (5.0)
Malaise	1 (4.2)	0 (0.0)
Hypoesthesia	1 (4.2)	0 (0.0)
Psychiatric symptoms	0 (0.0)	1 (5.0)
Obesity	1 (4.2)	0 (0.0)
Convulsions	1 (4.2)	0 (0.0)
Elevation of ALP (> 1000 IU/l)	6 (25.0)	6 (30.0)
Elevation of urinary β_2 MG (> 500 μ g/l)	8 (33.3)	4 (20.0)
Hyperuricemia (> 8 mg per 100 ml)	5 (20.8)	3 (15.0)
Transient elevation of serum creatinine	2 (8.3)	1 (5.0)

ALP, alkaline phosphatase; β_2 MG, β_2 microglobulin.

Group B ($P=0.20$). Transient elevation of serum creatinine was observed in three patients (Group A, 2 and Group B, 1).

There was one severe adverse event. Ileus of unknown origin developed at month 22 in a 10-year-old girl assigned to Group A. This event was managed conservatively and resulted in death; an autopsy was not performed. The other noteworthy events were convulsions in one patient in Group A and gastric discomfort in one patient in Group B. The patient with convulsions had progression to FRNS before the seizures occurred, but continued to receive Regimen A. Therefore, a relation of treatment to the convulsions could not be ruled out. In the patient with gastric discomfort, symptoms subsided after the withdrawal of CyA. This adverse event was, therefore, considered to be related to treatment.

Renal biopsies were performed in 35 patients (Group A, 20 and Group B, 15) at the end of the study. Mild arteriolar hyalinosis was found in 4 (20%) of 20 patients undergoing biopsy in Group A and 1 (6.7%) of 15 undergoing biopsy in Group B; however, no patient had striped interstitial fibrosis or tubular atrophy.

In the 10 patients at the excluded centers (all received Regimen A), there were no severe adverse effects. Elevation of alkaline phosphatase occurred in three patients, hyperuricemia in three, transient elevation of serum creatinine in one, and hypertrichosis in one. At the end of the treatment, renal biopsy was performed in four patients; none of these patients had evidence of nephrotoxicity.

Growth failure

Before CyA treatment (at study entry), the mean s.d. score for body height was -0.70 (95% CI: -1.17 to -0.23) in Group A ($n=24$) and -0.62 (95% CI: -1.23 to -0.02) in Group B ($n=18$). At the end of the study, the mean s.d. score for body height was -0.10 (95% CI: -0.54 to 0.33) in Group A ($n=23$) and -0.07 (95% CI: -0.74 to 0.60) in Group B ($n=18$). There was no statistically significant difference between the two groups. However, the s.d. score for height increased significantly from the start to the end of the study in both groups; Group A: $+0.61$ ($n=23$; paired t -test, $P=0.0001$), Group B: $+0.58$ ($n=17$, $P=0.0001$).

DISCUSSION

We conducted a prospective, randomized, open-label multicenter trial in children with FRNS to evaluate the efficacy and safety of 2 years of treatment with CyA.

Our results were consistently in favor of Regimen A. CyA treatment for 2 years in a dosage that maintained the trough level between 80 and 100 ng/ml from study entry to month 6 and between 60 and 80 ng/ml from months 7 to 24 (Regimen A) was more effective in terms of the duration of remission and reduction in the risk of progression to FRNS than was CyA in a fixed dose of 2.5 mg/kg/day during months 7–24 (Regimen B), the regimen approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in Japan. Although several retrospective studies have proposed each of these regimens,^{19,25} to our knowledge this is the first

multicenter, prospective, randomized trial to assess the safety and effectiveness of long-term treatment with CyA in children with FRNS. Although statistically not significant, similar results were obtained among patients without relapse or progression to FRNS during the first 6 months of treatment: Regimen A was superior to Regimen B with respect to maintaining remission and reducing the risk of progression to FRNS.

The management of nephrotic syndrome in children depends to a large extent on the response to corticosteroids and the frequency of relapses. Patients whose disease is refractory to corticosteroids have a rather poor prognosis and respond differently to CyA than patients with steroid-sensitive disease.^{2,12,26} Most patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome have a good prognosis.^{1,27} In such patients, adverse effects of therapy are a major concern that may negatively affect the general condition and disease status of patients. Some patients with FRNS have severe adverse reactions to corticosteroids and may particularly benefit from immunosuppressants with steroid-sparing effects.^{5,6,23}

Cyclosporine is widely used to treat FRNS in children; however, the optimal dosage and duration of treatment remain controversial. Nephrotoxicity is the most important adverse effect of CyA.^{12,22} Typical CyA-induced chronic nephrotoxicity is characterized by arteriopathy and striped interstitial fibrosis with tubular atrophy.^{17,28} Hamahira *et al.*⁹ showed that arteriopathy resolved 6–19 months after the withdrawal of CyA, whereas interstitial fibrosis and tubular atrophy did not. These findings suggested that the dose of CyA should be carefully adjusted to avoid the development of CyA-induced tubulointerstitial changes in children with FRNS. One previous study showed that 2 years of treatment with CyA in a dose that maintained the trough level at 100 ng/ml caused tubulointerstitial changes in 7 of 13 patients.⁸ Iijima *et al.*⁷ reported that the risk factors for CyA-induced tubulointerstitial lesions included a duration of treatment exceeding 24 months and the presence of heavy proteinuria for more than 30 days during treatment. On the other hand, several studies assessing the value of short-term treatment with CyA demonstrated an insufficient response.^{10,11,29,30} To better define the optimal dosage, we compared the safety and effectiveness of two dosage regimens given for 2 years. Regimen A was found to be an effective and, as discussed below, relatively safe treatment for children with FRNS.

We also evaluated the effect of CyA treatment on growth. Growth failure is a particularly important problem for children, with profound effects on their quality of life. The mean s.d. score for height and the change from the baseline value were evaluated in each group. Our results indicate that CyA has a beneficial effect on growth: height approached the mean value of Japanese healthy children after CyA treatment in both groups. This result is consistent with the findings of a meta-analysis of similar cohorts of patients.³¹ Improved height is attributable to the decreased exposure to corticosteroids enabled by the administration of CyA.

In general, Regimen A appeared to be as well tolerated as Regimen B in terms of safety. Frequent adverse events were hypertension, hypertrichosis, elevation of serum alkaline phosphatase levels (>1000 IU/l), elevation of urinary β_2 -microglobulin levels (>500 μ g/l), and hyperuricemia (>8 mg per 100 ml). Mild nephrotoxicity associated with mild arteriolar hyalinosis was found in four patients in Group A and one in Group B. Among these adverse effects, hypertension, elevation of urinary β_2 -microglobulin, and nephrotoxicity were slightly but not significantly more frequent in Group A. High trough levels may increase the risk of these adverse events, and hypertension and nephrotoxicity might have been related. Careful observation and management of blood pressure and renal function are thus required in patients who receive Regimen A. Fortunately, no severe pathological changes of the kidney, such as interstitial fibrosis and tubular atrophy, were detected in either group. As stated above, the pathological changes of the kidney in our series are expected to resolve with time. As for the death associated with ileus in Group A, the precise cause is unclear because an autopsy was not performed. To our knowledge, however, a direct link between CyA and severe ileus has not been reported previously; the development of ileus thus appears to be an incidental finding.

Protocol violations are an important concern of the present study. Seven patients at the three centers who were assigned to Group B received the regimen for Group A (Regimen A), that is, from month 7 onward the dose of CyA was adjusted to maintain the trough level between 60 and 80 ng/ml, instead of using a fixed dose of 2.5 mg/kg. The steering committee decided that additional patients would not be enrolled at these centers. The reason for these violations was that the physicians in charge at these three centers had assumed that Regimen A was more effective than Regimen B, irrespective of potential adverse effects. Thus, the steering committee finally decided to exclude these ineligible centers, and the 10 patients were excluded from all analyses except for those of adverse effects. Because these protocol violations were unrelated to disease severity and the disease severity of the 10 excluded patients was similar to that of the patients analyzed (Table 2a and b), comparability of the treatment groups was considered to be maintained.

Another limitation is that all of our patients received Sandimmune, the older formulation of CyA. Whether our results can be extrapolated to patients who receive the newer formulation of CyA, Neoral (Novartis), must be carefully considered. Several studies have compared efficacy and safety between Sandimmune and Neoral in children with nephrotic syndrome¹⁶ and renal-transplant recipients.^{32–34} Neoral has consistently been shown to be more effective, without compromising safety. To confirm the efficacy and safety of Neoral administered according to Regimen A, we are currently conducting a multicenter prospective trial.

The trough level monitoring (C0) was used to titrate the dosage of CyA in this trial. For the recipients of kidney transplants, C2 monitoring (C2) has been shown to be a

more superior strategy compared with C0 in the prevention of acute rejection.^{35,36} Preliminary data obtained from the ongoing trial of Neoral mentioned above indicate that C2 as well as C0 correlate with clinical response. Thus, in Japan another new multicenter clinical trial supported by the MHLW, entitled 'Cyclosporine C2 monitoring for frequent-relapsing nephrotic syndrome in children: A randomized controlled trial' is now being conducted to evaluate the efficacy and safety of C2 of CyA in children with FRNS.

In conclusion, our results suggest that treatment with CyA for 2 years in a dosage that maintains the trough level between 80 and 100 ng/ml for the first 6 months and 60 and 80 ng/ml for the next 18 months is an effective and relatively safe treatment for children with FRNS. With this regimen, approximately half of these patients can be expected not to have relapse during treatment, without the most critical adverse effect of CyA, that is, interstitial changes of the kidney. The Sandimmune formulation of CyA was used in the trial, and Neoral is now being evaluated in a subsequent trial.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Patients with FRNS who were younger than 18 years were eligible for enrollment. The criteria for and definitions of nephrotic syndrome, remission, and relapse were in accordance with the International Study of Kidney Disease in Children.⁴ FRNS was defined as two or more relapses of nephrotic syndrome within 6 months of the initial episode, three or more relapses within any 6-month period, or four or more relapses within any 12-month period. Exclusion criteria consisted of the following: previous treatment with CyA, renal insufficiency (creatinine clearance of ≤ 60 ml per min per 1.73 m²), active infections, secondary nephrotic syndrome, and pregnancy. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki Principles, and informed consent was obtained from all patients.

Study design

Patients were assigned to either Group A or B with the use of a randomization list prepared by the steering committee. The total duration of treatment was 24 months (Figure 6). For the first 6 months of treatment, both groups received CyA (Sandimmune) in a dose that maintained the whole-blood trough level between 80 and 100 ng/ml. During months 7–24, Group A received CyA in a dose producing a whole-blood trough level between 60 and 80 ng/ml (Regimen A), and Group B received CyA in a fixed dosage of 2.5 mg/kg/day (Regimen B), the dose used in previous study of children with FRNS¹⁰ and approved by the MHLW in Japan. After 2 years of treatment, all patients were scheduled to undergo renal biopsy, and the dose of CyA was tapered by 0.5–1.0 mg/kg/day every week. The concomitant use of drugs other than corticosteroids and immunosuppressants was not restricted. Antihypertensive drugs, including angiotensin-converting enzyme inhibitors, were also permitted.

We estimated that a sample size of 90 (Group A, 45 and Group B, 45) followed for 2 years would permit the detection of a hazard ratio of 0.46 at a significance level of 0.05 and a power of 0.80. During the study, a new formulation of CyA, that is, Neoral (Novartis), was approved by the MHLW, and the steering committee decided to

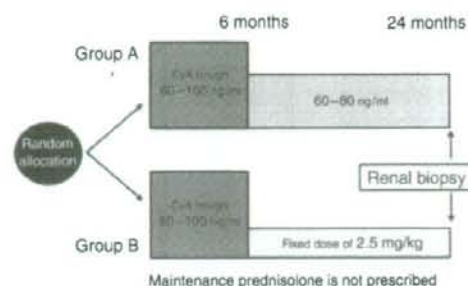


Figure 6 | Protocol of the trial. CyA, cyclosporine.

terminate patient recruitment. A total of 56 patients (Group A, 29 and Group B, 27) gave informed consent and were enrolled.

Corticosteroid treatment for relapses

To treat initial episodes of nephrotic syndrome, patients received 2 mg/kg/day of prednisolone in three divided doses (maximum dose 80 mg/day) for 4 weeks and were then given a single dose of 1.3 mg/kg of prednisolone in the morning on alternate days for 4 weeks. Patients who had relapses of nephrosis during the study period received 2 mg/kg/day of prednisolone in three divided doses (maximum dose 80 mg/day) for 4 weeks, followed by a single dose of 2 mg/kg of prednisolone administered in the morning on alternate days for 2 weeks, 1 mg/kg on alternate days for 2 weeks, and 0.5 mg/kg on alternate days for 2 weeks. No patient received maintenance therapy with corticosteroids. Patients who had FRNS during follow-up received off-protocol therapy, left to the discretion of their physicians.

Pretreatment evaluation and follow-up

The patient's characteristics (including age, sex, and the results of blood tests) were first recorded at baseline. Blood analysis (complete blood cell count, blood chemistry, and CyA trough level) and urine tests (urinalysis, quantitative proteinuria, and urinary β_2 -microglobulin) were performed monthly for patients in both groups during follow-up. Abnormal laboratory findings and adverse events were reported to the steering committee. The trough level of CyA was measured monthly by monoclonal radioimmunoassay.

Statistical analysis

The primary end point was the proportion of patients who had sustained remission until the first relapse. The secondary end point was progression-free survival, using the period until the development of FRNS. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and were compared using the log-rank test. Since both groups received the same treatment regimen for the first 6 months, the proportion of sustained remission and progression (to FRNS)-free survival were calculated in patients without relapse or progression to FRNS for the first 6 months for secondary analysis. In these analyses, patients without an event were censored at the date of the last follow-up. The hazard ratio of the relapse rate and the rate of progression (to FRNS) were estimated by Cox regression analysis.

A two-sided significance level of 0.05 was used for analysis of the primary end point. All statistical analyses were performed with the use of the software package SAS for Windows, release 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Registration

This study has been registered in a public trials registry, UMIN (the University Hospital Medical Information Network, ID C000000014, <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>).

DISCLOSURE

There is no conflict of interest to disclose.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Professor Yasuo Ohashi (Department of Biostatistics, School of Public Health, the University of Tokyo) and Mr Takashi Ando (Medical Toukei Co. Ltd) for helpful advice on the data set and statistical analyses. This study was supported in part by the Kidney Foundation, Japan.

Japanese Study Group of Renal Disease in Children:

Araki Y (Hokkaido), Awazu M (Tokyo), Furuse A (Kumamoto), Hamasaki Y (Tokyo), Hatae K (Fukuoka), Hataya H (Tokyo), Hiramatsu M (Oita), Hiramoto R (Chiba), Kaku Y (Fukuoka), Kameda A (Hyogo), Kamezaki K (Fukuoka), Kamitsuji H (Nara), Kitagawa K (Osaka), Kosaka T (Tokyo), Maeda E (Gunma), Matsuyama T (Tokyo), Minato T (Hyogo), Miyamoto H (Hyogo), Nishino M (Osaka), Sako M (Wakayama), Sato T (Saga), Suehiro F (Hyogo), Suzuki T (Tokyo), Tamura K (Ibaraki), Tanaka R (Hyogo), Tanaka Y (Tokyo), and Yamaoka K (Osaka).

REFERENCES

- Koskimies O, Vilksa J, Rapola J et al. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; **57**: 544-548.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; **362**: 629-639.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J et al. 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**: 769-776.
- International Study of Kidney Disease in Children. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1982; **101**: 514-518.
- Durkan A, Hodson EM, Willis NS et al. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **2**: CD002290.
- Durkan AM, Hodson EM, Willis NS et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; **59**: 1919-1927.
- Iijima K, Hamahira K, Tanaka R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002; **61**: 1801-1805.
- Inoue Y, Iijima K, Nakamura H et al. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; **13**: 33-38.
- Hamahira K, Iijima K, Tanaka R et al. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; **16**: 723-727.
- Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y et al. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; **7**: 249-252.
- Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R et al. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990; **4**: 474-477.
- Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporine A. *J Nephrol* 1997; **10**: 14-24.
- El-Husseini A, El-Basouy F, Mahmoud I et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 2433-2438.
- Fujinaga S, Kaneko K, Muto T et al. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006; **91**: 666-670.
- Kano K, Kyo K, Yamada Y et al. Comparison between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1999; **52**: 19-24.
- Niaudet P, Reigneau O, Humbert H. A pharmacokinetic study of Neoral in childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; **16**: 154-155.
- Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; **7**: 543-549.
- Seikaly MG, Prashner H, Nolde-Hurlbert B et al. Long-term clinical and pathological effects of cyclosporin in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 2000; **14**: 214-217.
- Hino S, Takemura T, Okada M et al. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**: 932-939.
- Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophilin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**(Suppl 6): S79-S86.
- Robinson RF, Nahata MC, Mahan JD et al. Management of nephrotic syndrome in children. *Pharmacotherapy* 2003; **23**: 1021-1036.
- Radhakrishnan J, Halevy D. Cyclosporin treatment of glomerular diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; **9**: 1053-1063.
- Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003; **5**: 335-349.
- Hodson EM, Craig JC, Willis NS. Evidence-based management of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 1523-1530.
- Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P et al. Cyclosporine therapy monitored with abbreviated area under curve in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 25-29.
- Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; **8**: 824-832.
- Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J et al. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; **1**: 368-370.
- Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A et al. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 2265-2271.
- Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; **17**: 1151-1157.
- Niaudet P. Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol* 1992; **6**: 1-3.
- 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.
- Keown P, Niese D. Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in *de novo* renal transplantation. International Sandimmun Neoral Study Group. *Kidney Int* 1998; **54**: 938-944.
- Pollard SG, Lear PA, Ready AR et al. Comparison of microemulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in *de novo* kidney transplant patients. The U.K. Neoral Renal Study Group. *Transplantation* 1999; **68**: 1325-1331.
- Melo Gomes JA. Problems related to systemic glucocorticoid therapy in children. *J Rheumatol* 1993; **37**(Suppl): S35-S39.
- Nashan B, Cole E, Levy G et al. Clinical validation studies of Neoral C2 monitoring: a review. *Transplantation* 2002; **73**(Suppl): S3-S11.
- Levy G, Therivet E, Lake J et al. Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus statement. *Transplantation* 2002; **73**(Suppl): S12-S18.

尿管と蛋白尿*

三浦健一郎** 五十嵐隆**

はじめに

糸球体は完全な蛋白の濾過障壁ではなく、実際にはかなりの量の血漿蛋白が糸球体で濾過されている。詳細は他稿にて述べられるが、ラットやイヌの実験では原尿中のアルブミン濃度は 0.1~5 mg/dL といわれ、これをヒトにあてはめると 1 日に 0.17~9 g ものアルブミンが濾過されていることになる¹⁾。アルブミンの原尿中の濃度は血漿中の濃度の 0.003~0.13% であるのに対し、低分子蛋白に関しては血漿中の 98.7% が糸球体で濾過されると報告されており、濾過率は分子量に大きく依存している²⁾。

I. 近位尿管での蛋白再吸収 (図 1)

糸球体で濾過された蛋白は、近位尿管管腔側膜に発現する megalin や cubilin と結合し、endocytosis の機構で再吸収される。細胞内に取り込まれた early endocytic vesicle は sorting endosome に結合し、late endosome と recycling endosome に分かれる³⁾。Endosome 内の蛋白は pH 6.5 以下の環境において megalin と解離し、lysosomal enzyme の作用でアミノ酸に分解されるが、endosome 内の酸性化に重要な役割を果たすのがクロライドチャンネル 5 (ClC-5) である。このチャンネルは endosome 膜に発現し、併存する水素イオン ATPase (H^+ -

ATPase) と協調して endosome 内の HCl 濃度を上げる。分解されたアミノ酸は基底膜側を通過して血液中に再吸収され、一方の recycling endosome は再び管腔側膜に移動し、megalin と cubilin 分子が元どおりに発現する。この recycling にも endosome 内の酸性化が必要とされる³⁾。ClC-5 ノックアウトマウスにおいては endocytosis の障害により蛋白尿が生じることが指摘されている⁴⁾。最近、endosome 内の酸性化に Na^+/H^+ exchanger isoform 3 (NHE-3) も関与していることが示された。NHE-3 のノックアウトマウスも尿管管性蛋白尿を呈する⁵⁾。

II. Endocytosis の receptor 分子 (図 2)

Megalyn は low-density lipoprotein (LDL) 受容体ファミリーに属する分子量 60 万の受容体蛋白であり、近位尿管以外にも胎盤、小腸、II 型肺胞上皮、精巣上皮、副甲状腺、中耳に発現している³⁾。ヒトの megalyn 遺伝子は 2 番染色体長腕の 2q24-q31 に位置している。細胞外ドメインは補体類似の 4 つの繰り返し部分を含み、ここで β_2 microglobulin, α_1 microglobulin, parathyroid hormone, insulin などのリガンド蛋白と結合する。この結合領域は epidermal growth factor (EGF) 様の繰り返し部分と cysteine 残基の少ない spacer 部分

* Renal tubules and proteinuria

key words : endocytosis, megalin, CLCN5

** 東京大学医学部小児科 MIURA Kenichiro and IGARASHI Takashi
[〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1]

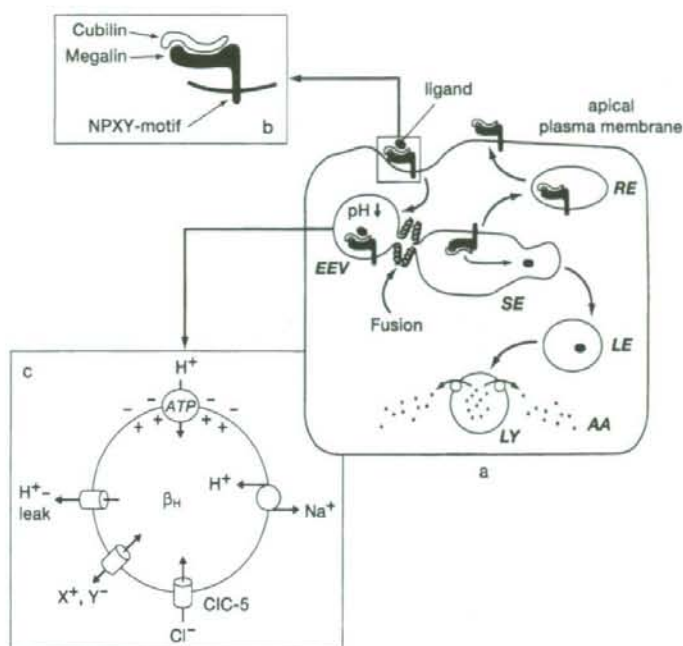


図1 近位尿細管細胞におけるエンドサイトーシス

- a : EEV : early endocytic vesicle, SE : sorting endosome, LE : late endosome, RE : recycling endosome, LY : lysosome, AA : aminoacids
 b : megalin-cubilin 複合体のシェーマ
 c : endosome 内の酸性化のシェーマ。β_H : buffer capacity for protons, X⁺, Y⁻ : 対イオン

(文献3)より引用、一部改変)

によって分断されている。Spacer 部分は YWTD motif を有し、酸性化された endosome 内におけるリガンドの切り離しに関与する。細胞内ドメインには NPXY motif が存在し、assembly particle AP2 の μ2 サブユニットや clathrin, DAB2 などとの相互作用により endocytosis 機能が発現される^{3,6)}。

Cubilin は分子量 46 万の膜蛋白で、小腸に存在する内因子-ビタミン B₁₂ 受容体と同一である。ヒトの cubilin 遺伝子は 10 番染色体短腕の 10p12.33-p13 に存在する⁷⁾。8 つの EGF 様部分と 27 個の CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and bone morphogenic protein-1) 領域があり、CUB 領域を介してリガンド蛋白と結合する。Cubilin のリガンドとしては transferrin や apolipoprotein A-

I などが、megalin, cubilin 共通のリガンドとして albumin, vitamin D binding protein, hemoglobin, myoglobin, immunoglobulin light chain などがある。Cubilin には細胞内ドメインがないため、単独で endocytosis されることはなく、megalin と結合した形で細胞内に取り込まれる^{3,6)}。

III. 尿細管性蛋白尿を呈する病態

1. Fanconi 症候群

近位尿細管機能全般の障害であり、アミノ酸、蛋白のほか電解質、リン、重炭酸、ブドウ糖の再吸収障害が起こる。小児ではくる病や成長障害を呈し、成人では骨軟化症を呈する。再吸収障害の

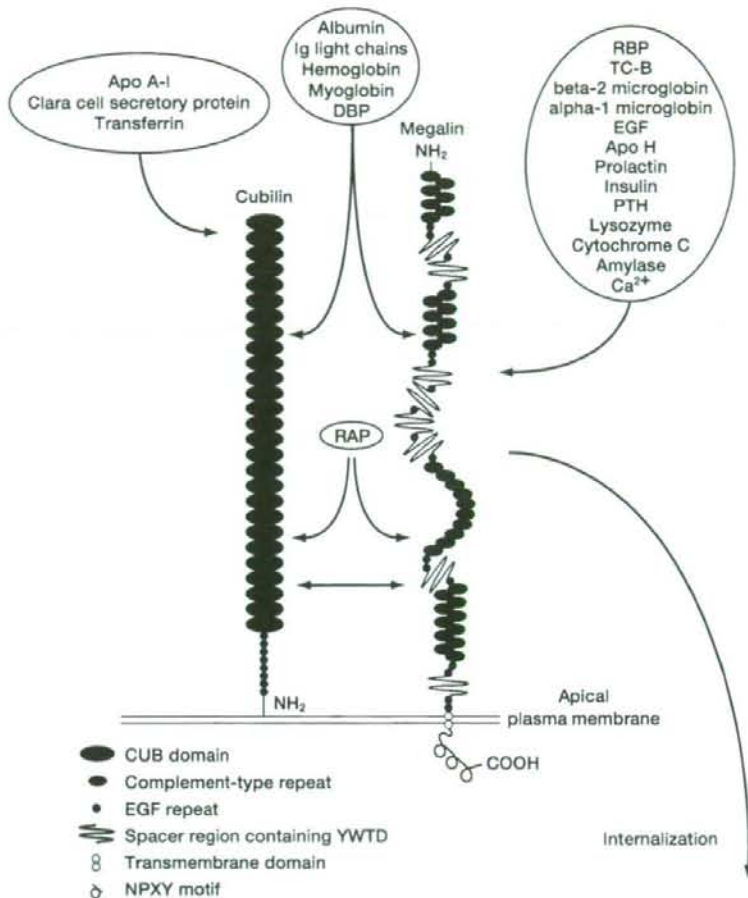


図2 Megalin と cubilin 分子構造のシエマ
それぞれに特異的なリガンドと共通するリガンドを示す。(文献6)より引用)

程度に応じて、尿細管性アシドーシス、低カルシウム血症、高カルシウム尿症、低分子蛋白尿が出現する。原因疾患、原因は先天性、後天性、外因性的ものに大別される(表)⁸⁾。後述する Dent 病や Lowe 症候群も Fanconi 症候群の原因になり得る。

2. Dent 病 (OMIM 300009)

Dent 病は低分子蛋白尿と高カルシウム尿症、腎石灰化あるいは腎結石を特徴とする X 染色体性遺伝疾患である。Xp11.22 に位置する CLCN5 遺伝子

の loss-of-function 変異が 60~70% に認められ、本疾患の主要な原因と考えられる⁹⁻¹¹⁾。CLCN5 遺伝子は CIC-5 蛋白をコードしており、近位尿細管における endosome 内の酸性化や endosome の recycling に重要な役割を果たす。これが機能しなくなると、endosome 内での蛋白の megalin からの遊離、分解が起こらず、蛋白がアミノ酸として再吸収されなくなる。また recycling の障害は管腔側膜への megalin の発現を低下させ、megalin の尿中排泄が低下する¹²⁾。本症における CLCN5 変異は

表 Fanconi 症候群の原因

先天性	後天性
特発性 (AD)	<内因性>
Dent 病 (X-linked hypophosphatemic rickets, X-linked recessive nephrolithiasis)	パラプロテイン血症 (多発性骨髄腫)
シスチン症 (AR)	ネフローゼ症候群
チロシン血症 I 型 (AR)	慢性間質性腎炎
ガラクトース血症 (AR)	腎移植後
糖原病	悪性腫瘍
Wilson 病 (AR)	<外因性>
ミトコンドリア病	重金属 (カドミウム, 水銀, 鉛, 白金など)
Lowe 症候群	薬剤 (シスプラチン, アミノグリコシド, 6MP, バルプロ酸, イホスファミドなど)
遺伝性果糖不耐症	化学物質 (トルエン, パラコートなど)

AD: 常染色体優性遺伝, AR: 常染色体劣性遺伝 (文献 8) より引用, 一部改変)

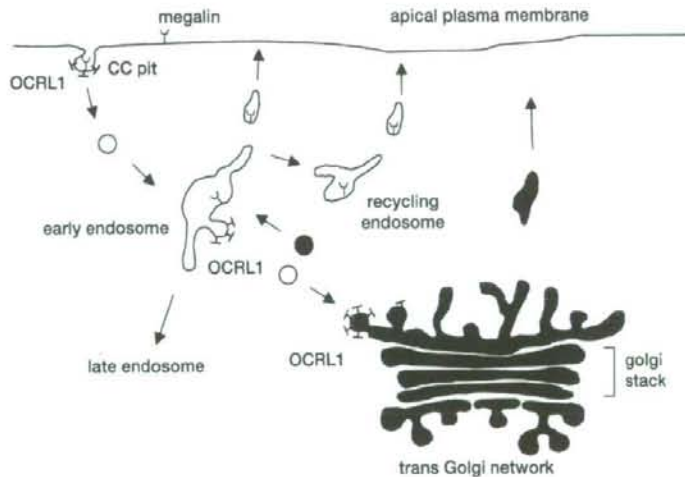


図3 OCRL1 の局在と機能
CC pit: clathrin-coated pit (文献 18) より引用, 一部改変)

家系ごとに異なっており、遺伝子異常が異なる。また臨床症状も低分子蛋白尿と高カルシウム尿症のみの例から低リン血症、汎アミノ酸尿、くる病、腎石灰化、腎不全を呈する例までさまざまであり、heterogeneous な疾患である¹⁰⁾。また、興味深いことに、Hoopes ら¹³⁾は Dent 病の第 2 の原因遺伝子として Lowe 症候群の原因遺伝子である OCRL1 (後述) の変異を報告し、その後も典型的な Dent 病症例における OCRL1 変異が報告されてい

る^{10,14)}。現在 CLCN5 異常による Dent 病は Dent disease-1 (OMIM 300009)、OCRL1 異常による Dent 病は Dent disease-2 (OMIM 300555) として分類されている。

3. Lowe 症候群

Lowe 症候群は oculocerebrorenal syndrome of Lowe (OCRL, OMIM 309000) とも呼ばれ、先天性白内障、精神運動発達遅滞、近位尿細管障害に

よる Fanconi 症候群を主徴とする伴性劣性遺伝疾患である。原因遺伝子は X 染色体上に存在する OCRL1 であり, phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate 5 phosphatase をコードする遺伝子である。この酵素蛋白の基質である phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate が蓄積すると, 細胞骨格のリモデリングや膜輸送に異常をきたすと考えられている¹⁵⁾。OCRL1 蛋白は trans-Golgi network や early endosome に発現しており, APPL1 との結合を通して endosome の輸送や管腔側膜への recycling に関与している^{16,17)}(図 3)。これらの機能が障害されると, 管腔側膜での megalin の発現が低下し, 蛋白再吸収が阻害され, 低分子蛋白尿が生じる。

4. Imerslund-Gräsbeck 症候群

Cubilin は内因子-ビタミン B₁₂ 複合体受容体でもあり, cubilin 遺伝子の変異によって常染色体劣性遺伝疾患である juvenile megaloblastic anemia (Imerslund-Gräsbeck 症候群) が発症する。ビタミン B₁₂ 吸収不良による貧血を呈するが, より多くの結合領域が欠失するような変異では蛋白尿が出現する⁶⁾。

文 献

- 1) Birn H, Christensen E: Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int* 69: 440-449, 2006
- 2) Tojo A, Endou H: Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol* 263: F601-606, 1992
- 3) Gekle M: Renal tubule albumin transport. *Annu Rev Physiol* 67: 573-594, 2005
- 4) Günther W, Piwon N, Jentsch TJ: The ClC-5 chloride channel knock-out mouse—an animal model for Dent's disease. *Pflügers Arch* 445: 456-462, 2003
- 5) Gekle M, Völker K, Mildnerberger S, et al: NHE3 Na⁺/H⁺ exchanger supports proximal tubular protein reabsorption *in vivo*. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F469-473, 2004
- 6) Christensen EI, Gburek J: Protein reabsorption in renal proximal tubule—function and dysfunction in kidney pathophysiology. *Pediatr Nephrol* 19: 714-721, 2004
- 7) Kozyraki R, Kristiansen M, Silahtaroglu A, et al: The human intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood* 91: 3593-3600, 1998
- 8) Bonnardeaux A, Bichet DG: Inherited Disorders of the Renal Tubule. *Brenner's & Rector's the Kidney*, 7th ed (Brenner BM ed), pp1697-1741, Saunders, Philadelphia, 2004
- 9) Lloyd SE, Pearce SH, Fisher SE, et al: A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature* 379: 445-449, 1996
- 10) Tosetto E, Ghiggeri GM, Emma F, et al: Phenotypic and genetic heterogeneity in Dent's disease—the results of an Italian collaborative study. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2452-2463, 2006
- 11) Igarashi T, Günther W, Sekine T, et al: Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's_{Japan} disease. *Kidney Int* 54: 1850-1856, 1998
- 12) Santo Y, Hirai H, Shima M, et al: Examination of megalin in renal tubular epithelium from patients with Dent disease. *Pediatr Nephrol* 19: 612-615, 2004
- 13) Hoopes RR Jr, Shrimpton AE, Knohl SJ, et al: Dent disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet* 76: 260-267, 2005
- 14) Sekine T, Nozu K, Iyengar R, et al: OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 22: 975-980, 2007
- 15) Loi M: Lowe syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 18: 1-16, 2006
- 16) Lowe M: Structure and function of the Lowe syndrome protein OCRL1. *Traffic* 6: 711-719, 2005
- 17) Erdmann KS, Mao Y, McCrea HJ, et al: A role of the Lowe syndrome protein OCRL in early steps of the endocytic pathway. *Dev Cell* 13: 377-390, 2007

* * *

小児腎疾患領域における Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)

石倉 健司・濱崎 祐子・幡谷 浩史・本田 雅敏

(受付日：平成19年9月28日 採用日：平成19年10月12日)

はじめに

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)あるいはreversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)は、急性期の痙攣重積、昏睡などの強い症状や多彩な画像変化、また、適切な管理のもとでの可逆性等、興味深くかつ重要な疾患概念である。この病態が提唱されて以来、腎臓内科や臓器移植、血液科、産科などさまざまな領域で報告が相次いでおり^{1)~3)}、また、小児腎疾患患者での発症も少なくない^{4)~6)}。

本稿では主な対象を小児腎疾患領域に絞り、PRESについて概説する。また、とくに診断の重要性を強調していきたい。

PRES の概念

以前から高血圧性脳症やシクロスポリン関連脳症として、さまざまな領域で可逆性脳症の存在が個々に知られていた⁷⁾⁸⁾。しかし、1996年にHincheyらがThe NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE誌にreversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)として報告して以来⁹⁾、共通する臨床、画像的特徴を持つ症候群として明確に捉えられるようになってきた。すなわち、高血圧を呈している、カルシニューリンインヒビターの投与を受けている、あるいは子癇、子癇前症の患者等に

発症する中枢神経合併症で、視覚障害、激しい頭痛、けいれん、意識障害等を呈し、画像上頭部CTで後頭領域、白質優位の低吸収域があり、しかも臨床症状、画像所見ともに多くは数週間以内に改善するというものである。

Hincheyらの報告以降、それまで個々に捉えられてきたものが1つの病態として認識され、さまざまな議論がすすんできた。そして批判、修正を受けながら^{10)~12)}、あるいは後に述べるように名称についてもいくつか提唱を受けながらも、基本的な概念は変わっていない。このようにHincheyらの功績は、全く新しい疾患概念を提示したことでなく、従来別々であった疾患群を臨床、画像上の共通点から1つの症候群に包括し、さらに共通する病態生理を考察し、その後の理解やさまざまな研究、議論を進めたことである。

名 称

本病態に対する名称には混乱が見られる。われわれは、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)の名称を用いている。必ずしも白質に限局しないので、Hincheyらが提唱したreversible posterior "leuko" encephalopathy syndrome (RPLS)よりも正確な用語と思われるからである¹³⁾。しかし、やはり後頭領域に限局するわけではなく、また、必ずしも可逆性ではないことからPRESという用語にも問題が残る。いずれ

東京都立清瀬小児病院腎臓内科
(〒204-8567 清瀬市梅園1-3-1)

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children with Kidney Diseases

Kenji Ishikura, Yuko Hamasaki, Hiroshi Hataya,
Masataka Honda

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose
Children's Hospital

Key words : Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)

小児

腎疾患

カルシニューリンインヒビター

高血圧

にしてもどちらもほぼ同じ病態を示していると考えて良い。さらに同様の病態として考えられるものとして、hyperperfusion encephalopathy¹⁴⁾, reversible posterior cere-

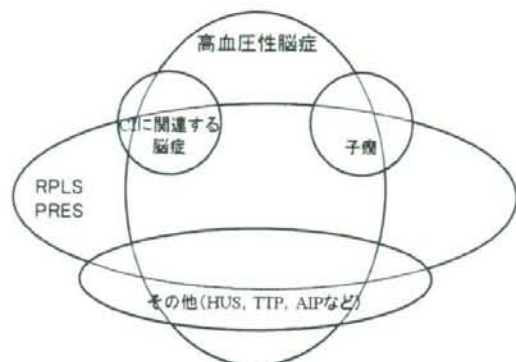


図1 PRESに関連する病態

- CI : カルシニューリンインヒビター
(シクロスポリン, タクロリムス)
HUS : 溶血性尿毒症症候群
TTP : 血栓性血小板減少性紫斑病
AIP : 急性間欠性ポルフィリア

bral edema syndrome¹¹⁾などさまざまなものがあり留意する必要がある。

一方、歴史的にはHincheyらが1つの概念として包括して報告する以前から、関連する病態に対してさまざまな名称が用いられてきた。「高血圧性脳症」は現在も用いられているが、むしろPRES, RPLSの概念が確立する前に、広く、かつやや不正確に用いられてきた用語である。実際にはPRES, RPLSとかなりオーバーラップする病態と考えてよい。シクロスポリン、あるいはタクロリムスに関連する脳症、子癇などもPRESを構成する重要な疾患群である。これらの関係を図示した(図1)。

病態生理

病態生理的には、PRESは血管原性浮腫(vasogenic edema)に起因すると考えられている¹¹⁾¹⁵⁾。もともと脳血流は、体血圧が通常の範囲内では一定に保たれている¹⁵⁾。これは交感神経支配による細動脈の収縮、拡張の結果であり、脳血流の自己調節能(autoregulation)という。しかし、体血圧があるレベルを超えるとその自己

表1 PRES発症に関連する基礎疾患・病態、薬剤

(文献18 一部改変)

基礎疾患・病態	
	高血圧
	子癇, HELLP症候群
	臓器移植(特に腎臓移植, 肝臓移植)
	血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 溶血性尿毒症症候群(HUS)
	急性腎炎, ネフローゼ症候群
	急性腎不全, 慢性腎不全
	膠原病・自己免疫疾患
	急性間欠性ポルフィリア(AIP)
	外傷, 手術
薬剤	
	免疫抑制薬: シクロスポリン, タクロリムス
	副腎皮質ステロイド薬
	抗悪性腫瘍薬: シタラビン, シスプラチン, イフォスファミド, エトポシド等
	抗ウイルス薬: アシクロビル, ガンシクロビル等
	エリスロポエチン, インターフェロンα, インターロイキン2
	免疫グロブリン, モノクローナル抗体製剤
	血液製剤

表2 PRESの臨床症状

視覚障害	視野欠損, 半盲, 視空間無視, 皮膚盲。時にAnton症候群を呈する
頭痛	前駆症状として発症することが多い。時に激しい頭痛
痙攣	部分発作で始まりしばしば二次性全般化, 重積化
意識障害	軽度の見当識障害から, 昏睡まで
その他	悪心・嘔吐, 腱反射亢進, 片麻痺, 失調, 不随意運動など



図2 頭部MRI画像 (FLAIR)

調節能が破綻 (autoregulation failure) し、過灌流 (hyperperfusion) となり、さらに脳血液関門 (blood-brain barrier) が破綻して、血漿成分の間質への移行が起こる、これが血管原性浮腫である。この病態は後に述べるMRIの拡散強調画像の変化を理解する上でも非常に重要である。また、PRESが後頭領域に好発するとされるのも、脳底動脈領域は交感神経支配が疎であり、より自己調節能の破綻をきたしやすいからと考えられている¹⁵⁾。

一方、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インヒビター投与による発症の場合は、血管内皮細胞障害を介した血管原性浮腫の進展も考えられている。ただし、カルシニューリンインヒビターによる発症は、内皮細胞障害のほか、高血圧を介した二次的な発症、血管攣縮、中枢神経への直接作用などさまざまな機序が想定されている⁷⁾¹⁶⁾。

また、病態生理として血管原性浮腫のほか、血管攣縮の関与も報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、相反する報告¹⁹⁾もあり、また、小児での報告は少ないことから、ここでは詳細を割愛する。

診 断

PRESの診断はいまだ大きな課題である。小児腎疾患領域においても小児科医、泌尿器科医、放射線科医ともに本病態への認識が必ずしも十分ではなく、迅速で正確な診断が行われない例がある。診断が遅れると、不必要かつ侵襲的な検査や治療が行われる²⁾²⁰⁾、原因療法の開

表3 画像所見からみた鑑別診断

(文献19 一部改変)

- ・脳梗塞
- ・静脈洞血栓症
- ・脳血管炎
- ・Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)
- ・Acute disseminated encephalopathy (ADEM)
- ・感染性脳炎
- ・Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- ・低酸素脳症
- ・クロイツフェルト-ヤコブ病
- ・中枢神経原発悪性リンパ腫
- ・新生児低血糖
- ・副腎白質ジストロフィー

始が遅れる、あるいは経過によっては不可逆性になる¹¹⁾²¹⁾、などの重大な問題が生じる。

診断は臨床経過から疑い、画像検査を行っていく。したがって、疾患概念の認識、すなわち本症を鑑別診断に入れることが重要である。基礎疾患、病態、使用薬剤からハイリスクであれば本疾患の存在を意識する必要がある。表1にPRES発症に関連する基礎疾患・病態、薬剤等を示す。腎疾患領域では高血圧、カルシニューリンインヒビターの使用に加え、ステロイド、とくに急激に血圧が上昇しうるステロイドパルス療法はハイリスクである。そしてこれらのリスク因子が存在し、PRESの症状(表2)、なかでも視覚障害、頭痛、痙攣、意識障害があればPRESを強く疑うべきである。

画像診断においては、必ずしも病変が後頭領域、白質に限局しないことが重要である。自験20例の画像、臨床像を詳細に検討すると多くの症例で後頭葉や白質を超えて病変が認められ、また、小脳に限局し後頭葉には病変が認められない例も存在した⁶⁾。また、画像診断上CTよりMRIの病変検出感度が高いとされている¹¹⁾。T2強調画像とfluid attenuated inversion recovery (FLAIR)画像が基本的な画像で、病変部が高信号を呈する。とくにFLAIRは、T2強調画像と異なり脳脊髄液は低信号に描出されるので皮質表層の病変の検出に優れている(図2)。前述の通りPRESは必ずしも白質に限局せず皮質病変もかなり認められるため、FLAIRの有用性は高い²²⁾。画像上の鑑別診断を表3に挙げる。画像上鑑別が難しいものもあり、やはり臨床経過が重要となる。

さらに近年、MRI拡散強調画像の診断、予後判定における有用性が注目されている¹¹⁾¹⁷⁾。なお、拡散強調画像を理解するには水分子の“拡散”の概念と、PRESの本質的な病態である血管原性浮腫における拡散の状態を理

解しておく必要がある。ここでいう拡散とはブラウン運動で示される水分子の微細で不規則な運動を指し、拡散強調画像は、この水分子の運動の程度を評価している。そして血管原性浮腫は細胞間隙に逸脱した水分子がさまざまな方向に運動する結果拡散が亢進するのに対し、しばしばPRESとの鑑別が問題となる脳梗塞のような虚血性障害では細胞傷害性浮腫 (cytotoxic edema) が生じ、細胞内に水分子が貯留し運動が制限され、拡散が低下する。このような違いがあるため、両者の鑑別に拡散強調画像が有用なのである。さらにMRIの拡散強調画像にも主に2つの異なる画像がある。すなわち狭義の拡散強調画像であり、また、他の拡散強調画像の元画像となる diffusion-weighted imaging (DWI) と apparent diffusion coefficient (ADC) maps の2つである。前者は一般に病変を検出しやすい一方、拡散が亢進すると低信号になる点と、T2強調画像の影響を受けやすい点 (これをT2 shine-through effect という) に留意する必要がある。一方、ADC maps は拡散が亢進すると高信号になり、また、拡散能状態を純粋に反映するという特徴がある。従って、PRESの診断にはまずDWIによって何らかの病変の有無を確認し、その病変の拡散の状態を純粋に評価するためにADC mapsを確認する、というプロセスが必要である。これら血管原性浮腫、細胞傷害性浮腫と

DWI, ADC maps 上の変化を表4に示した。また、図3に自験例、同一患者のT2強調画像、DWI, ADC mapsを示す。なお、臨床的にPRESと診断された例でもADCが高値な部位と低値な部位が混在する例があり、低値な部位は不可逆性であることが報告され、PRESの予後を評価する上で重要視されている²⁰⁾。

以上記したとおり、拡散強調画像はPRESの診断上で重要な画像検査となりうるし、また、病態生理の解明をすすめてきた側面もある。しかし、拡散強調画像は比較的新しいテクニックであり知見の集積は必ずしも十分ではない。ときに明らかに臨床経過と矛盾する画像も認められる。最終的には基礎疾患やリスクファクター、臨床経過、およびその他の検査所見も含めた総合的な診断が必要である。

頭部CTはMRIと適宜併用する。MRIが普及した現在でも、PRESの急性期には検査の迅速性や出血病変の描出能などからCTの有用性が認められるからである。脳波や髄液検査は特異的な所見がなく、他の鑑別疾患の除外等補助的な位置づけとなる。

治療

治療の中心は高血圧やカルシニューリンインヒビターなどの原因の除去と、痙攣のコントロールである。

血圧のコントロール (降圧) についてはあまり異論はない。PRESの診断後患者が高血圧を呈していれば、ただちに降圧療法を開始する。本邦の高血圧治療のガイドライン (高血圧治療ガイドライン2004)²¹⁾ では、「高血圧性脳症」に対してニトロプルシド、ニカルジピン、ジルチアゼム等の持続静注による降圧を行い、最初の2-

表4 DWI と ADC maps

	拡散亢進時	血管原性浮腫	細胞傷害性浮腫
DWI	低信号	時に高信号*	強く高信号
ADC maps	高信号	高信号	低信号

T2 shine-through effect による

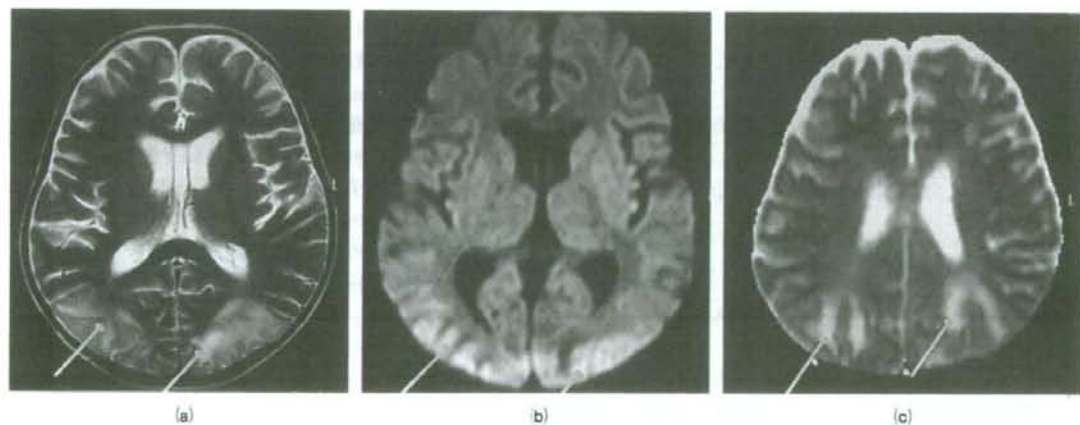


図3 頭部MRI画像 (a) T2強調画像, (b) DWI, (c) ADC maps

3時間で25%程度の降圧が認められるようにする、としている。小児に対する記載としては、Pediatric Nephrology (5th edition)²¹⁾に、“Hypertensive Encephalopathy”に対してニトロプルシッド、ラベタロール、ニカルジピン、ジアゾキサイド等を用いて急性期に25%の降圧を測り、また、24~48時間でも平均動脈圧が患者の年齢、身長相当の95パーセンタイルを下回らないことと記載されている。両者に共通するのは静注製剤による血圧の調節、かつ比較的慎重な降圧である。PRES（あるいは高血圧性脳症）では脳血流の自動調節能が障害されており、急激な降圧は脳虚血に陥りやすいからである。

一方、カルシニューリンインヒビターについては中止・減量の是非、あるいは再開の妥当性についてさまざまな議論がある。本来カルシニューリンインヒビターはPRES発症の重要なリスクファクターであり、中止あるいは減量が望ましい。一方、他の薬剤でコントロールの困難な基礎疾患を有する患者、あるいは臓器移植のレシピエントにとっては時に中止は容易ではなく、そのような患者に対してカルシニューリンインヒビターの投与を継続して管理し、良好な経過を示した報告もある²⁰⁾。

われわれはネフローゼ患者、腎移植レシピエントともに、PRESを発症した際にはカルシニューリンインヒビターの投与をいったん中止している。そしてカルシニューリンインヒビターの再開に関しては、現在までPRESを発症したネフローゼ患者7人（うち6人がシクロスポリン内服中であった）のうち4人に対して高血圧などの合併症をコントロールした後再開しており、PRESの再発を認めていない（現在投与準備中）。また、腎移植患者に対しては一定期間休薬した後、シクロスポリンからタクロリムス（あるいはその逆）のように薬剤を変更して投与を再開している。移植のレシピエントも現在までPRESの再発はない。従って、少なくとも視覚障害、痙攣、意識障害などの神経症状や画像所見が改善し、さらに血圧のコントロールが良好になれば、PRESを発症した患者に対するカルシニューリンインヒビターの再開を試みることは可能であると考えている。

PRESの患者において、痙攣は合併頻度が非常に高い²²⁾。繰り返し認められることが多い、時に非常に重篤で気管内挿管を要する、などの特徴がある。脳浮腫をはじめとする二次的な脳障害の進展予防の面からも、速やかなコントロールが望ましいと考えられる。われわれは、小児の一般的な痙攣重積の治療に準じ、ジアゼパムあるいはミダゾラムの投与を行い、難治性の痙攣に対しては人工呼吸管理の上チオペンタールを投与している。通常、痙攣は急性期のみ認められ、抗てんかん薬の長

期内服を必要とする例は少ないとされている²³⁾。

その他の治療として、高浸透圧利尿薬やステロイド等の使用は明確なエビデンスに乏しい。しかし、画像上明らかな脳実質容量の増加を伴う脳浮腫を呈する患者も存在し、その場合、われわれは高浸透圧利尿薬としてD-マンニトール溶液を使用している。

なお、「治療」ではないが、小児腎疾患患者がPRES発症のリスク因子を有している場合、適切な管理を行えば発症を予防できる可能性がある。特に急激な血圧の上昇は重要なリスク因子であり、このような状況下でステロイドやカルシニューリンインヒビターを投与せざるを得ない場合、厳重な血圧管理を行うべきであると考えられる。

まとめ

小児腎疾患領域患者はPRES発症に関連するリスク因子を多く有している。一方、PRESは迅速な診断と適切な管理によりはじめてその可逆性を期待できる。従って、本症の疾患概念が小児科医、泌尿器科医、放射線科医により広く浸透することが望ましい。そして小児腎疾患患者に対しては、高血圧などのリスク因子の除去を行い発症予防に努めることはもちろん、いったんPRESが発症した際には、最善の診断、管理がなされることを期待したい。

文 献

- 1) Singh, N., Bonham, A. and Fukui, M.: Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation* 69:467-472, 2000.
- 2) Kwon, S., Koo, J. and Lee, S.: Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 24: 361-364, 2001.
- 3) Aksoy, D. Y., Arici, M., Kiykim, A. A., Durusu, M., Sahin, G., Baydar, D. E., Altun, B., Erdem, Y., Yasavul, U., Turgan, C. and Caglar, S.: Posterior leukoencephalopathy and nephrotic syndrome: just a coincidence? *Am J Med Sci* 327: 156-159, 2004.
- 4) Ikeda, M., Ito, S., Hataya, H., Honda, M. and Anbo, K.: Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 37: E30, 2001.
- 5) Ikeda, M., Yata, N., Kamei, K., Mori, K., Ishikura, K., Hataya, H., Honda, M., Asanuma, H., Shishido, S. and Nakai, H.: Posterior leukoencephalopathy syndrome in pediatric patients with kidney disease. *Pediatr Nephrol* 17: 71, 2002.
- 6) Ishikura, K., Ikeda, M., Hamasaki, Y., Hataya, H., Shishido, S., Asanuma, H., Nishimura, G., Hiramoto, R., and Honda, M.: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Its High Prevalence and More Extensive Imaging Findings *Am J Kidney Dis*, 2006.
- 7) Schwartz, R. B., Bravo, S. M., Klufas, R. A., Hsu, L., Barnes, P. D., Robson, C. D. and Antin, J. H.: Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and