

厚生科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と
治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

（研究代表者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした
標準治療（再発時プレドニゾン治療）と標準治療+高用量ミゾリビン併用治療の
多施設共同オープンランダム化比較試験（JSKDC05）

分担研究者 中西浩一 和歌山県立医科大学小児科講師

研究要旨

特発性小児ネフローゼ症候群（NS）は腎糸球体から血中蛋白が尿に漏れ出る状態で、低蛋白血症と全身性の浮腫が現れる。NSの90%は、ステロイドが有効なステロイド感受性であるが、約40～50%が「頻回再発型」に移行する。頻回再発型では免疫抑制薬により治療されるがその選択肢は限られており、頻回再発型への進行予防が重要である。本研究ではNSを対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療（再発時プレドニゾン治療）+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して頻回再発抑制効果に優れることを検証し、NSにおける頻回再発型への移行阻止治療を確立する。

A. 研究目的

本研究の目的は、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者における高用量ミゾリビン併用治療の頻回再発抑制効果の検証することである。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では治療に難渋することが多く、頻回再発型への進行予防が重要である。頻回再発型への進行を抑制することにより、より有効かつ安全に小児ネフローゼ症候群の管理が行える。より良い治療法により、再発の回数を減少させ患者および家族に利益をもたらす。

B. 研究方法

初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療（再発時プレドニゾン治療）+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

【倫理面への配慮】

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、「臨床研究に関する倫理指針（2008年厚生労働省告示第415号）」を遵守して実施する。

登録患者の同定や照会は、登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはな

い。

<両親又は法的保護者への説明と同意>

小児患者から法的に定められた同意を得ることは基本的に困難なので、小児患者が本試験に参加することに対して両親又は法的保護者が責任を負う。研究責任医師又は分担医師は、患者が本試験に参加する前に、各実施医療機関の倫理審査委員会で承認の得られた説明同意文書（別添文書）を用いて、両親又は法的保護者に十分に説明し、本試験への参加について自由意思による同意を文書により得るものとする。この場合、代諾者と患者との関係を示す記録を残すものとする。

<小児患者への説明とアセント>

概ね7歳以上の小児患者に対し、患者が理解できる言葉や用語で十分な説明を行う。

C. 結果

プロトコル委員会で協議を重ね、試験実施計画（別途添付）を作成した。概要を以下に示す。

【目的】初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象としたオープンランダム化並行群間比較試験によって、標準治療（再発時プレドニゾン治療）+高用量ミゾリビン併用治療が標準治療に対して、頻回再発抑制効果に優れることを検証する。

<主要評価項目>頻回再発までの期間

<副次評価項目>無再発期間、無再発割合、再発回数(回/患者)、ステロイド依存性までの期間、ステロイド抵抗性までの期間、ステロイド総投与量(mg/m²/患者)

<その他の評価項目>試験薬ミゾリビンの薬物血中濃度(C0、C3)、薬物動態

<安全性評価項目>有害事象発現割合

【対象(選択基準、除外基準)】小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者(発症年齢が2歳以上11歳未満)のうち、初発寛解後6ヶ月以内に再発しステロイド感受性*を示す患者で、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、二次性ネフローゼ症候群と診断された患者、試験治療により病状を悪化させるおそれのある患者は除外する。

*適格性判断時のみ、再発時治療開始3週間でステロイド感受性を判定する。

【試験治療】登録された患者に対し、ランダム化割付結果に従い、標準治療群(再発時プレドニゾン治療群)または標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群の試験治療を行う。再発を認めた場合は再発時治療を行う。

【目標症例数と試験実施予定期間】目標症例数:120例(標準治療群60例、標準治療+高用量ミゾリビン併用治療群60例)

<登録予定期間>

2011年3月~2015年2月(4年間)

<試験実施予定期間>

2011年3月~2017年2月(6年間)

本研究の中央施設である当院において平成23年2月18日に開催された倫理委員会において審議され承認を受け、平成23年3月1日から登録が開始された。

D. 考察

ミゾリビンは、わが国で開発された免疫抑制薬で、核酸合成を阻害し、リンパ球の増殖を抑制することで液性および細胞性免疫応答を抑制する。ミゾリビンは腸管で吸収された後、ほとんど代謝を受けずに腎臓から排泄される。他の免疫抑制薬に比較して安全性が高いことが知られている。わが国では、腎移植における拒絶反応の抑制、原発性糸球体疾患を原因とするネフローゼ症候群、ループス腎炎、関節リウマチに適応があるが、小児特発性ネフローゼ症候群(ステロイド感受性、頻回再発型)への適応はない。

しかし、実際にはミゾリビンは小児の頻回再発型の治療薬として検討され使用されてきた。ミゾ

リビン(4 mg/kg/日)の小児の頻回再発型を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験において、全年齢層では再発抑制効果が認められなかったものの、10歳以下では再発回数が減少し再発抑制効果が認められ、また高い安全性が認められたことなどから、先述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版では、ミゾリビン(4.0 mg/kg標準体重/日)投与はシクロスポリン、シクロフォスファミドに次いで、頻回再発型の治療薬として推奨されている。

一方、ミゾリビンの作用は濃度依存性であり、小児では、成人と比較して細胞外液量が多く分布容積が大きいこと、ミゾリビンの腸管吸収率が低い可能性があること等から、成人と同等の用量では最高血中濃度が低くなると推察され、成人と同等の最高血中濃度を得るには成人の約2倍量を要すると考えられている。ミゾリビンの血中濃度と効果についてのin vitroでの検討では、ミゾリビンのヒトリンパ球核酸合成を50%抑制する濃度は1.0~5.0 μg/ml程度要すると報告されている。

近年、小児の頻回再発型患者に対し、高い最高血中濃度を目指した高用量のミゾリビン投与が検討され、ケースシリーズ報告が散見されるようになってきている。これらの報告では、再発回数減少を認めた例のミゾリビン投与2時間後の血中濃度(C2)は約3 μg/ml、ミゾリビン平均投与量は10mg/kg/日、用法は1日1回投与が主で、ミゾリビンの重篤な薬物有害反応は報告されていない。また小児頻回再発型ネフローゼ症候群に高用量ミゾリビンを食後投与した際の最高血中濃度到達時間(T_{max})は3時間、内服後3時間ミゾリビン血中濃度(C3)とAUC₀₋₄間の有意な相関が報告されている。ミゾリビン10 mg/kg/日の1日1回投与は、安全性が高く再発抑制効果が期待できる治療法であると示唆される。

小児難治性腎疾患治療研究会によるステロイド感受性患者を対象とした先行研究(未発表)から、発症年齢が10歳以下で、発症6か月以内に再発した患者は頻回再発に移行するリスクが高い傾向が明らかとなった。そこで同研究会は、頻回再発に移行するリスクが高いステロイド感受性患者に対する、頻回再発を回避する治療法として、ミゾリビンの併用投与を検討した。発症年齢が10歳以下で、発症6か月以内に再発したステロイド感受性患者38名を対象とした再発時国際法治療とミゾリビン(5.0 mg/kg/日分2投与)併用投与のランダム化比較試験を実施したが、ミゾリビンの再発抑制効果及び頻回再発抑制効果は認められなかった。これは、ミゾリビンの用量が、再発抑

制効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分な用量でなかったためと考えられる。

そこで、我々は、ステロイド感受性患者のうち、頻回再発のハイリスク患者(発症年齢10歳以下で、初発寛解後6か月以内に再発した患者)に対し、標準治療である再発時プレドニゾロン治療に高用量ミゾリピンを併用投与することで頻回再発型への移行を回避しようのではないかと考え、標準治療+高用量ミゾリピン併用治療の有効性と安全性を検証するために、標準治療と標準治療+高用量ミゾリピン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を行うこととした。

E. 結論

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における頻回再発型移行阻止のため、標準治療と標準治療+高用量ミゾリピン併用治療の多施設、オープン、ランダム化比較試験を立案した。

本試験成就の暁には小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群における頻回再発型移行阻止治療が確立され、再発の回数を減少させ患者および家族に利益をもたらす。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jun;25(6):1073-9.
- 2) Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a female caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol*. 2010 Oct;25(10):2165-70.
- 3) Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M; for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3956-62.
- 4) Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa T, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Disappearance of Glomerular

IgA Deposits in Childhood IgA Nephropathy showing Diffuse Mesangial Proliferation after Two Years of Combination/Prednisolone Therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):163-9.

- 5) Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Satomura K, Kaito H, Hashimura Y, Ninchoji T, Komatsu H, Kamei K, Miyashita R, Kugo M, Ohashi H, Yamazaki H, Mabe H, Otsubo A, Igarashi T, Matsuo M. The Pharmacological Characteristics of Molecular-Based Inherited Salt-Losing Tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):E511-8.
- 6) Kanda K, Nozu K, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Ninchoji T, Hashimura Y, Matsuo M, Moritz ML. The relationship between arginine vasopressin levels and hyponatremia following a percutaneous renal biopsy in children receiving hypotonic or isotonic intravenous fluids. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jan;26(1):99-104.
- 7) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Sako M, Miyajima M, Nozu K, Nishii K, Nagao S, Takahashi H, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Feb;300(2):F511-20.
- 8) Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. 2011 Jan 4. [Epub ahead of print]
- 9) Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with Severe Renal Hypouricemia by Compound-Heterozygous *SLC2A9* Mutation. *Pediatrics*. [in press]
- 10) 中西浩一, 吉川徳茂:在宅自己腹膜灌流法. 小児在宅医療支援マニュアル改訂2版 船戸

正久, 高田哲編, pp86-94, メディカ出版, 大阪, 2010.10.1

- 11) 中西浩一, 吉川徳茂: Arthur Cecil Alport. 第53回日本腎臓学会記念誌 腎臓学の歴史を築いた人々 榎野博史編, pp20-21, 社団法人日本腎臓学会, 東京, 2010
- 12) 島友子, 中西浩一, 吉川徳茂: IgA腎症: 巣状メサンギウム増殖型. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp86-89, 中山書店, 東京, 2010.11.25
- 13) 中西浩一, 吉川徳茂: IgA腎症: びまん性メサンギウム増殖型. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp90-93, 中山書店, 東京, 2010.11.25
- 14) 戸川寛子, 中西浩一, 吉川徳茂: 急速進行性糸球体腎炎. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎 総編集 五十嵐隆, 専門編集 伊藤秀一, pp108-111, 中山書店, 東京, 2010.11.25

2. 学会発表

- 1) Shima Y, Nakanishi K, Kamei K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Sasaki S, Iijima K, Yoshikawa N. Factors for proteinuria disappearance after 2-yr combination/prednisolone therapy in severe childhood IgA nephropathy, ISN Nexus Symposium, Kyoto, Japan, 2010
- 2) Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Natural remission rate and prognostic factors in childhood IgA nephropathy with minimal change or focal mesangial proliferation. 15th International Pediatric Nephrology Association, New York, USA, 2010
- 3) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Ishikura K, Kaneko T, Honda M. Dependency on Immunosuppressants in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome after Cyclosporine and Steroid Therapy.

43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.

- 4) Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Ito S, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Long-Term Morbidity in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome after a Randomized Controlled Trial with Cyclosporine. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.
- 5) Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) in cpk Mouse, a Model of ARPKD. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.
- 6) Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Mukaiyama H, Hama T, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Prognostic Factors in Childhood IgA Nephropathy with Focal Mesangial Proliferation Treated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010.
- 7) Iijima K, Oka M, Hashimura Y, Yasufumi O, Kaito H, Sado Y, Yan K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nagasako H, Nozu K, Matsuo M. Clinical and Immunohistochemical Analyses of Japanese Families with Genetically-Defined Autosomal-Recessive Alport Syndrome. 43th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Denver, USA, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当無し。

厚生省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

小児ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン（マイクロエマルジョン製剤）による治療
に関する研究

分担研究者 石倉 健司 東京都立小児総合医療センター腎臓内科医長

研究要旨

小児期発症の頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)患者に対し、シクロスポリンマイクロエマルジョン製剤 (ME-CSA) 投与の多施設共同臨床試験を行った。計 62 名の小児 FRNS 患者に対して、シクロスポリン 2 年間投与トラフコントロールの効果と安全性を検討した。

ME-CSA 投与後の 24 ヶ月の寛解維持割合は 58.1%で、頻回再発阻止割合は 88.5%であった。多変量解析では C2, AUC の再発への影響は認められなかった。高血圧が 8 例に認められ、全例降圧剤でコントロールされ、重篤な臓器障害の合併は認められなかった。試験終了後に腎生検が施行された 58 例中 5 例に、軽度の腎障害が認められた。

以上から小児 FRNS 患者に対して、ME-CSA を 24 ヶ月間トラフ値で調整する投与法は寛解維持に有効かつ安全な治療法と考えられた。今後は CSA と同様カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスとの比較を行い、治療の選択肢を増加させることが望ましいと考えられる。

A. 目的

小児特発性ネフローゼ症候群の 30-50% に発症する頻回再発型ネフローゼ症候群

(FRNS) の再発抑制には、免疫抑制薬投与が必須である。しかし本邦で同症に対して唯一承認されているシクロスポリン (CSA) は、安全治療域が狭く、投与期間、投与量の決定が困難であった。そこでわれわれは、小児 FRNS 患者に対する CSA の投与法を確立する目的で、多施設共同ランダム化比較試験を行い 2 年間トラフコントロールによる投与の有効性と安全性を確認した。今回はさらに近年開発された CSA のマイクロエマルジョン製剤 (ME-CSA) でも多施設共同の単

群試験を行い、小児 FRNS に対するその有効性と安全性を検討した。

B. 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 62 名を対象とした。

治療プロトコールは以下の通りである。計 24 ヶ月間 ME-CSA 投与を行い当初 6 ヶ月間は両群で CSA トラフ値を 80-100 ng/ml に調節し、その後の 18 ヶ月間は CSA トラフ値を 60-80 ng/ml に調節した。ネフローゼ症候群再発時にはいわゆる国際法に準じたプレドニゾロンの投与を行い、維持投与は

行わなかった。主要評価項目は寛解維持割合、副次評価項目は再FRNS化阻止割合や副作用であった。さらにCSAトラフ値の他、2時間後血中濃度(C2)とArea under the curve (AUC)も測定し、これらを含め再発に寄与する因子に関してPoisson回帰による多変量解析を行った。

C. 結果

ME-CSA投与後の24ヶ月の寛解維持割合は58.1%で、頻回再発阻止割合は88.5%であった。多変量解析ではC2、AUCの再発への影響は認められなかった。高血圧が8例に認められ、全例降圧剤でコントロールされ、重篤な臓器障害の合併は認められなかった。試験終了後に腎生検が施行された58例中5例に、軽度の腎障害が認められた。

D. 考察

以上本研究により小児FRNS患者に対するCSAの投与方法が確立した。小児FRNS患者に対して、ME-CSAを24ヶ月間トラフ値で調整する投与法は寛解維持に有効である。一部に軽度の腎障害が認められたが、先行研究からもCSA中止後の改善が期待できる。従って上記のCSA投与法はCSA投与中血圧の慎重な管理を行い、また24ヶ月間で投与を中止し腎生検を行って腎障害の評価を行うのであれば、安全な投与方法であると考えられる。

一方少数ながら存在するCSA不応例やCSA中止後の問題は以前として存在し、現在非常に限られているFRNSに対する治療の選択肢を増加させる必要がある。CSAと同様カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスとの比較も検討されるべきである。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Goto T, Miyama S, Kono T, Honda M. Children with posterior reversible encephalopathy syndrome associated with atypical diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient. Clin Exp Nephrol, in Press

2. Ishikura K, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Yata N, Ando T, Honda M. Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25: 3956-3962

3. Tsurumi H, Ito M, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Honda M, Nishimura G. Bifid epiglottis:

syndromic constituent rather than isolated anomaly. Pediatr Int, 2010, 52: 723-728

4. Miyauchi J, Ito Y, Tsukamoto K, Takahashi H, Ishikura K, Sugita K, Miyashita T. Blasts intransient leukaemia in neonates with Down syndrome differentiate into basophil/mast-cell and megakaryocyte lineages in vitro in association with down-regulation of truncated form of GATA1. Br J Haematol, 2010, 148: 898-909

5. 新井田麻美, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 小沢浩, 大瀧潮. 重症心身障害児(者)の腎結石及び腎石灰化の有無と腎機能障害についての検討 日児誌, 2010, 114: 1206-1210

6. 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 栗津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子, 山田拓司. 日本人小児の血清クレアチニン基準値 日児腎誌, 2010, 23:

157-160

7. 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子, 山田拓司. 日本人小児 (2~12 歳) の GFR 推算式—中間報告— 日児腎誌, 2010, 23 : 161-165

8. 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山浩嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 山田拓司. 小児慢性腎臓病の薬物療法実態調査 日児誌, 2010, 114 : 1631-1635

2. 学会発表

1. 濱田陸, 幡谷浩史, 岡本正二郎, 坂井智行, 村松真樹, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司

MMF を安全に使用できた HPRT 部分欠損症児の腎移植 第 43 回日本臨床腎移植学会, 高知, 2010 年 1 月

2. 石倉健司

ネフローゼ症候群の長期予後

第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010 年 4 月

3. 若木均, 石倉健司, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 坂井智行, 本田雅敬, 矢田菜穂子, 金子徹治, 上牧勇. ネフローゼ症候群を呈する小児紫斑病性腎炎の臨床経過・組織所見と腎予後 第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010 年 4 月

4. 後藤美和, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎祐子, 坂井智行, 小崎健次郎, 本田雅敬. Alagille 症候群における生体腎移植の一例 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月

5. 永井琢人, 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂

子 日本人小児 (1~12 歳) の GFR 推算式 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月

6. 上村治, 本田雅敬, 松山健, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 佐古まゆみ, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 矢田菜穂子. 日本人小児の血清クレアチニン基準値 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月

7. 矢田菜穂子, 上村治, 本田雅敬, 秋岡祐子, 粟津緑, 飯島一誠, 池住洋平, 石倉健司, 伊藤秀一, 北山博嗣, 関根孝司, 永井琢人, 幡谷浩史, 藤田直也, 松山健, 山田拓司. 日本人小児の血清シスタチン C 基準値 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月

8. 小牧文代, 濱崎祐子, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 緒方謙太郎, 福澤龍二, 森川征彦. 繰り返し腎生検を行うことにより診断したシクロスポリン腎症の 1 例 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月

9. 濱田陸, 幡谷浩史, 吉村めぐみ, 松本真輔, 橋本淳也, 稲葉彩, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 石倉健司, 田中百合子, 吉野篤範, 本田雅敬. 慢性膵炎を合併した若年性ネフロン癆の 1 男児例. 一繊毛異常の膵病変への関与の可能性— 第 45 回日本小児腎臓病学会, 大阪, 2010 年 7 月

10. 池宮城雅子, 濱崎祐子, 山田剛史, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 腹膜透析管理中の難治性緑膿菌肺炎に対しトブラマイシン吸入が有効であった 1 例 第 32 回日本小児腎不全学会, 札幌, 2010 年 9 月

11. 山田剛史, 坂井智行, 池宮城雅子, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児腎性貧血患者の赤血球は大きい 第 32 回日本小児腎不全学会, 札幌, 2010 年 9 月

12. 坂井智行, 池宮城雅子, 山田剛史, 松

本真輔，稲葉彩，濱田陸，濱崎祐子，石倉健司，幡谷浩史，本田雅敬 肺合併症をもつPD導入患児の予後 第24回小児PD研究会，大分，2010年11月

13. 岡本正二郎，坂井智行，吉村めぐみ，松本真輔，稲葉彩，濱田陸，濱崎祐子，石倉健司，幡谷浩史，本田雅敬 乳幼児腹膜透析患者における至適透析評価方法としてのKt/V ureaとその現状 第16回日本腹膜透析医学会，大分，2010年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

研究課題 平成 22 年度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おける適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と
治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究（H22-臨研推一般-005）」

リツキシマブを使用した小児難治性ネフローゼ症候群患者の本邦実態調査

分担研究者 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 医長 伊藤秀一

研究要旨

小児難治性ネフローゼ症候群に対する治療としてシクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビン等の免疫抑制薬がこれまで使用されてきた。近年は、タクロリムスやミコフェノール酸モフェチルなどの薬剤の有効性も報告され、今後はさらに選択肢が増えるものと期待される。しかし、これらの免疫抑制薬によってもステロイド薬からの離脱困難あるいは寛解導入が不可能な患者も少なからず存在する。また、ステロイドや免疫抑制薬の副作用に苦しむ患者も多い。近年、これらの極めて難治性の小児難治性ネフローゼ症候群に対する治療として、抗 CD20 モノクロナル抗体であるリツキシマブの有効性が報告されるようになってきた。今回、わが国におけるリツキシマブを使用した小児難治性ネフローゼ症候群のわが国での実態調査を行った。この調査により、off-label であるリツキシマブを必要とする重症例の実態が判明し、重症化を抑制する治療の必要性がより明らかになった。

わが国の 13 施設でのべ 76 人の患者にリツキシマブが投与されていた。リツキシマブ投与時の状態は、ステロイド依存性 52 名、頻回再発型 4 名、ステロイド抵抗性 19 名であった。ステロイド依存性・頻回再発型の患者のうち 30 名（53%）以上はリツキシマブ使用前に 10 回以上の再発を経験し、シクロスポリンを含む多数の免疫抑制薬の治療歴があった。リツキシマブにより 45 名（80%）でステロイドを中止しえた。しかし、末梢血中の CD20 細胞の回復とともに 27 名（48%）で再発を認めた。リツキシマブ後に何らかの免疫抑制薬を継続した場合の方が再発の危険は減少した（非継続群は相対危険度 4.7（95%CI 1.26-1.74）。リツキシマブにより、ステロイド抵抗性の患者 19 名中 6 名が完全寛解、5 名が部分寛解となった。リツキシマブはシクロスポリンやステロイドパルス療法抵抗性のネフローゼ症候群に対する有望な治療法であると考えられた。2 例で無顆粒球症を認めたが、その他の症例では軽度の投与時反応を呈したのみであった。リツキシマブは難治性ネフローゼ症候群に対して極めて有望な選択肢である。一方、リツキシマブを必要とするような重症化を防止するための新たな治療の開発が喫緊である。

A. 研究目的

リツキシマブ治療を必要とした、難治性ネフローゼ症候群の実態調査を行い、その有効性と副作用について検討する。

B. 研究方法

大学病院、小児病院を中心に全国 130 の施設に調査票を送り、67 病院より回答を得た。うち 13 病院でリツキシマブの使用報告があった。その結果をもとに、患者の疾患背景と、同剤の有効性と副作用について評価した。

C. 研究結果

1. 患者背景

①発症年齢、性別、組織型、ステロイド反応性
76 名（男児 46 名、女児 30 名）の患者にリツキシマブが投与されていた。リツキシマブ投与時の状態は、ステロイド依存性 52 名、頻回再発型 4 名、ステロイド抵抗性 19 名、不明 1 名であった。ネフローゼの発症年齢は 71 ± 48.5 カ月。リツキシマブの初回投与年齢は 142 ± 57 カ月であった。病理診断は、微小変化群 59 名、巣状分節性糸球体硬化 10 名、びまん性メサンギウム増殖 3 名、膜性腎症 2 名、膜性増殖性糸球体腎炎 1 名、不明 1 例であった。

た。経過中のステロイド抵抗性の既往は46名(60%)で認め、発症時から抵抗性が20名、再発時以後の抵抗性化が26名に見られた。

②リツキシマブ導入前の治療法と副作用
ステロイド依存性・頻回再発型の患者のうち30名(53%)以上はリツキシマブ使用前に10回以上の再発を経験していた。また、全例過去に多数の免疫抑制薬の治療歴がある重症例であった。その内訳は、シクロスポリンA75名、シクロホシファミド33名、ミコフェノール酸モフェチル26名、ミゾリビン47名に、タクロリムス8名に、アザチオプリン3名、ステロイドパルス47名に、血漿交換15名に、LDL吸着8名であった。

2. リツキシマブの投与回数と量

リツキシマブ投与回数は、1-7回で、平均は1.9±1.4回(ステロイド依存性/頻回再発型では1.8±1.4回、ステロイド抵抗性では2.3±1.4回)であった。投与量は全例375mg/m²であった。一部で4週連続、週1回を1クールとして投与した例があったが、多くは1クールは1回投与であった。

3. リツキシマブの効果

①リツキシマブのステロイド、シクロスポリンの減量効果

ステロイド依存性・頻回再発型の57名中45名(80%)でステロイドを中止することが出来た。うち16例は、発病以来、初めてステロイド薬が中止できた。またステロイド抵抗性に患者のうち、リツキシマブ投与時にステロイドを使用していたのは17名であり、うち7名でステロイドを中止しえた。うち6例は、発病以来、初めてステロイド薬を中止しえた。このようにリツキシマブのステロイド減量、中止効果は著明であった。また、ステロイド依存性・頻回再発型の患者のうちリツキシマブ使用前にシクロスポリンを使用していた30名中18名でシクロスポリンを中止しえた。

②リツキシマブ投与後の再発について

前述のようにリツキシマブは、ステロイド依存性・頻回再発型の患者では、極めて有効であることが判明したが、末梢血中のCD20細胞の回復とともに27名(48%)で再発(投与後:6.6±5.5ヶ月)を認めた。リツキシマブ投与後にシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン等を単独あるいは重複使用した場合、40例中25例が観察期間中に再発を認めなかったが、免疫抑制薬を中止した場合は15例中13例が再発を認めた。リツキシマブ投与後に免疫抑制薬を中止した場合、再発の相対危険度4.7(95%CI1.26-1.74)となった。

③ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性について

リツキシマブ療法によりステロイド抵抗性の患者19名中6名が完全寛解、5名が部分寛解となった。組織型は巣状分節性糸球体硬化11名(うち2名は腎移植後の再発例)、残りは微小変化群であった。これらの患者では、リツキシマブ導入前治療は、シクロスポリンA18名に、シクロホシファミド8名、ミコフェノール酸モフェチル9名、ミゾリビン11名、タクロリムス1名、ステロイドパルスは17名、血漿交換は10名、LDL吸着は3名であった。リツキシマブは多種の免疫抑制薬が無効のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して有望な選択肢の一つとなりうると考えられた。また、発症時から抵抗性例と再発時以後の抵抗性化例において、リツキシマブの治療への反応性の差はなかった。

4. 有害事象

有害事象は軽微な投与時反応(咽頭違和感、喘鳴、呼吸苦、発熱、皮疹、嘔気・嘔吐など)が主であった。しかし、重篤な副作用として無顆粒球症が2名に、うち1名で敗血症を認めたが、適切に加療された。進行性多巣性白質脳症、間質性肺炎などの既報告の致死的な副作用は認めなかった。

D. 考察

わが国でも、off-labelであるリツキシマブを必要とするような重症の小児ネフローゼ症候群の患者が多数存在することが判明した。リツキシマブは現在、ステロイド依存性・頻回再発型の小児ネフローゼ症候群に対して治験が実施されているが、本調査からも判明したように極めて有効性が高く、承認が切望される薬剤である。リツキシマブは疾患活動性を低下させ、かつ免疫抑制薬に対する感受性を改善させる効果があると考えられた。しかし、リツキシマブには多巣性白質脳症、間質性肺炎などの致死的な報告もあり、安易に使用すべき薬剤ではない。そのため、本研究で明らかになったように、リツキシマブ投与後に免疫抑制薬で維持療法を行うことも考慮する価値がある。免疫抑制薬の維持療法により、末梢B細胞の枯渇期間終了後も寛解が維持可能となる症例が多いためである。

また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の患者においても半数以上に有効性を認め、腎不全への移行を防止する新たな治療として期待される。

E. 結論

リツキシマブは難治性ネフローゼ症候群に対する有望な治療法であると考えられた。現在、同剤は治験中であるが小児への適応が承認されるまでは慎重に使用すべきである。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Machida H, Ito S, Hirose T, Takeshita F, Oshiro H, Nakamura T, Mori M, Inayama Y, Yan K, Kobayashi N, Yokota S. Expression of Toll-like receptor 9 in renal podocytes in childhood-onset active and inactive lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 25:2530-537, 2010
2. Ito S, Machida H, Harada T, Teranishi J, Aihara Y, Yokota S. Extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Int.* 52 :134-7, 2010
3. Iijima K, Nozu K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 25 :2165-70, 2010
4. Nakayama M, Nozu K, Goto Y, Kamei K, Ito S, Sato H, Emi M, Nakanishi K, Tsuchiya S, Iijima K. HNF1B alterations associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 25:1073-9, 2010
5. Ito S, Tsutsumi A, Harada T, Inaba A, Fujinaga S, Kamei K. Long-term remission of nephritic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis. *Periatr Nephrol* 25:2157-80, 2010
6. Ito S, Kamei K, Ikoma M. Primary Sjogren syndrome that developed after IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 25:1579-80, 2010
7. Kikuchi E, Kubota M, Kamei K, Ito S. Critical illness polyneuropathy after septic peritonitis in a boy with nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25:1771-2, 2010
8. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, Shimizu T, Kaneko K. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephritic syndrome after long-term cyclosporine. *Pediatr Nephrol.* 25:539-44, 2010
9. Ogura M, Kikuchi E, Kaito H, Kamei K, Matsuoka K, Tanaka H, Kuroda T, Sekine T, Ito S. ABO-incompatible renal transplantation in Epstein syndrome. *Clin Transplant. Suppl* 22: 31-4, 2010
10. 小椋雅夫、亀井宏一、宇田川智宏、堤晶子、野田俊輔、伊藤秀一。当センターにおける急性血液浄化療法の特色と問題点。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 309 - 310, 2010

11. 堤晶子、小椋雅夫、宇田川智宏、野田俊輔、亀井宏一、唐木千晶、中川聡、福田晃也、笠原群生、中川温子、伊藤秀一。当院における小児劇症肝不全 24 症例に対する人工肝補助の経験。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 304-306, 2010
12. 緒方志穂、林和美、宮本圭奈美、村山由里子、玉城久美子、西海真理、伊藤秀一、伊藤龍子。血液透析を受ける子供と家族への支援 乳幼児期の成長発達に合わせた環境への配慮。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 237-238, 2010
13. 貝藤裕史、亀井宏一、小椋雅夫、菊池絵梨子、星野英紀、中川聡、松岡健太郎、阿部淳、伊藤秀一。急性脳症と急性腎不全をともなった *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の 1 例。日本小児腎不全学会雑誌 30 : 117-118, 2010
14. 宇田川智宏、小椋雅夫、堤晶子、野田俊輔、大塚泰史、寺町昌史、亀井宏一、飯島一成、伊藤秀一。高血圧で発症した高安動脈炎の三小児例。小児高血圧研究会誌 7 : 49-55, 2010
15. 松倉節子、國見裕子、井上雄介、松木美和、蒲原毅、稲葉彩、伊藤秀一、佐々木毅、相原雄幸、相原道子、池澤善郎。マイコプラズマ肺炎およびフェノバルビタール投与後に発症した小児 Stevens-Johnson 症候群の 1 例。皮膚科の臨床 52 : 963-967, 2010
16. 篠原真史、六車崇、中川聡、亀井宏一、伊藤秀一。先天性代謝異常症による高アンモニア血症に対する急性血液浄化療法。ICUとCCU 34 : 547 - 554, 2010
17. 伊藤秀一。ケースから診るCKD診療法 (vol.14) (完) 小児CKD 学校検尿では発見できなかった先天性腎疾患の症例。日本医事新報 4500 : 54 - 57, 2010

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証
と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

研究デザイン検討とプロトコル作成

分担研究者 佐古まゆみ 国立成育医療研究センター治験推進室医師

研究協力者 斉藤 真梨 国立成育医療研究センター治験推進室臨床研究フェロー

研究要旨

既存の論文・ガイドラインなどをもとに、小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療の用量・用法と薬物動態および安全性の検討を行い、本研究で実施する2臨床試験のプロトコル治療を計画した。また研究協力者と連携し、小児ネフローゼ症候群を対象とした適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性を検証するための臨床試験の研究デザイン（有効性・安全性評価項目、目標症例数、統計学的解析法）について検討した。

平成22年5月22日の班会議において、両試験の研究責任医師にプロトコルについて説明し、プロトコル治療などの検討を行い、必要な修正を加え、プロトコルを作成した。

小児腎臓病臨床研究グループ（グループ代表者吉川徳茂）による臨床試験を行った経験のある施設に、新たな施設を加えて行う多施設共同臨床試験（JSKDC05試験160施設、JSKDC06試験76施設）であり、適応外使用免疫抑制薬を用いた臨床試験であることから、データセンターおよび研究代表者が薬物血中濃度測定結果や重篤な有害事象など安全性情報を迅速に収集できる体制が求められる。薬物血中濃度測定結果や有害事象など安全性情報を迅速に収集し、プロトコルの違反、逸脱を予防するために、薬物血中濃度測定実施マニュアルおよび有害事象取り扱いマニュアルを作成して、研究責任医師に配付することとした。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を明記した。今後は、定期的に行われる中央モニタリング報告結果をふまえて、プロトコル遵守にむけての対策を検討し、必要があればプロトコルの見直し、改訂を行っていく予定である。

A. 研究目的

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性の検証と治療法の確立を目指した多施設共同臨床研究

において、研究デザイン検討とプロトコル作成を行う。

B. 研究方法

既存の論文・ガイドラインなどをもとに、小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬治療の用量・用法と薬物動態および安全性の検討を行い、本研究で実施する2臨床試験のプロトコル治療を計画した。また研究協力者と連携し、小児ネフローゼ症候群を対象とした適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性を検証するための臨床試験の研究デザイン（有効性・安全性評価項目、目標症例数、統計学的解析法）について検討した。

平成22年5月22日の班会議において、両試験の研究責任医師にプロトコルについて説明し、プロトコル治療などの検討を行い、必要な修正を加え、プロトコルを作成した。

C. 研究結果

＜初発寛解後早期に再発する小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群患者を対象とした標準治療（再発時プレドニゾロン治療）と標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の多施設共同オープンランダム化比較試験（JSKDC05試験）＞

ミゾリビンは、主として小児頻回再発型ネフローゼ症候群に適応外使用されている。先行研究において、発症年齢が10歳以下の患者におけるミゾリビンの再発抑制効果と他の免疫抑制薬に比べ、有害事象の種類、重症度において安全性が高いことが報告されている。また先行研究により、高用量ミゾリビン治療の再発抑制効果が示唆されている。本試験の目的は、標準治療に対する、標準治療＋高用量ミゾリビン併用治療の頻回再発抑制効果における優越性を検証することであるため、研究デザインを非盲検ラ

ンダム化比較試験とした。

小児ネフローゼ症候群において頻回再発への移行を回避することが治療上の要点であるため、頻回再発までの期間を主要評価項目とした。

ミゾリビンの用法・用量は、先行研究結果から、効果が期待できる最高血中濃度を得るのに十分で、安全に使用できるかを検討して決定した。

高用量ミゾリビン併用療法の安全性を評価するために、有害事象の評価に加えて、ミゾリビンの最高血中濃度と推測される投与後3時間の血中濃度とトラフ値を中央測定することとした。データセンター及び研究事務局は、中央測定した薬物血中濃度データを迅速に収集、評価することとした。＜頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたタクロリムス治療とシクロスポリン治療の多施設共同非盲検ランダム化比較試験（JSKDC06試験）＞

小児ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療について、Cochrane Database of Systematic Review は、北米ではタクロリムスは副作用の点でシクロスポリンより好まれて使用されており、タクロリムスと他の免疫抑制薬とのランダム化比較試験を行うべきであると結論づけている。本試験の目的は、タクロリムス治療がシクロスポリン治療に対して、無再発期間において非劣性であることを検証し、これらの治療の有害事象を比較することであるため、研究デザインを非盲検ランダム化比較試験とした。

頻回再発型小児ネフローゼ症候群において再発を回避することが治療上の要点であるため、無再発期間を主要評価項目とした。両薬剤はともに血中濃度トラフ値を参考に

して投与量を調節する薬剤であり、目標血中トラフ値は、先行研究結果より決定した。国内では頻回再発型小児ネフローゼ症候群に対するタクロリムスは適応外使用で、使用経験が少ないため、血中トラフ値を中央測定して、データセンター及び研究事務局は、薬物血中濃度データを迅速に収集、評価することとした。

<両試験共通>

両試験の症例数設計は、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と協力して、先行研究の結果と主要評価項目等を十分に吟味し、現実的な症例集積可能性の観点から検討し、目標症例数を120例と最終決定した。

両試験で行う免疫抑制薬治療（タクロリムスとミゾリビン）は、小児ネフローゼ症候群に対しては適応外使用である。被験者保護のため、中央測定した薬物血中濃度データと重篤な有害事象報告をデータセンター及び研究事務局がすみやかに収集できる体制をとった。

平成22年5月22日の班会議において、両試験の研究責任医師にプロトコルについて説明し、プロトコル治療など細部について確認と検討を行った。必要な修正を加え、両試験のプロトコルを作成した。その後各施設の倫理委員会で審査が行われた。

（倫理面への配慮）

本研究で行う2臨床試験のプロトコルは、「臨床研究に関する倫理指針」に従って作成した。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、上記指針に従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。

D. 考察

小児腎臓病臨床研究グループ（グループ代表者吉川徳茂）による臨床試験を行った経験のある施設に、新たな施設を加えて行う多施設共同臨床試験である（JSKDC05試験160施設、JSKDC06試験76施設）。さらに両試験ともに、免疫抑制薬を適応外使用することから、データセンターおよび研究代表者が薬物血中濃度測定結果や重篤な有害事象など安全性情報を迅速に収集できる体制が求められる。安全性情報を迅速に収集し、プロトコルの違反、逸脱を予防するために、薬物血中濃度測定実施マニュアルおよび有害事象取り扱いマニュアルを作成して、研究責任医師に配付することとした。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を明記した。今後は、定期的に行われる中央モニタリング報告結果をふまえて、プロトコル遵守にむけての対策を検討し、必要があればプロトコルの見直し、改訂を考慮する必要があると考える。

E. 結論

小児ネフローゼ症候群における適応外使用免疫抑制薬の有効性・安全性を検証するために、薬物血中濃度や安全性情報の収集に配慮して、プロトコルを作成した。また、研究協力者と連携し、主要評価項目、目標症例数、統計学的解析法を検討して、決定した。

多施設による臨床試験であり、安全性情報を迅速に収集し、プロトコルの違反、逸脱を予防するために、プロトコル以外に薬物血中濃度測定実施マニュアルおよび有害事象取り扱いマニュアルを作成した。今後

はモニタリング報告結果を踏まえて、必要があればプロトコルの見直し、改訂を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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	小児頻回再発型・ステロイド依存症 ネフローゼ症候群 に対する治療戦略 は？	五十嵐隆	EBM 小児疾患の 治療 20社 11-2012	中外医学社	東京	2011	459-64

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
Ishikura K, Yoshikawa N, Iijima K, Nakanishi K, Honda M, et al	Treatment with microemulsified cyclosporine in children with frequently relapsing nephrotic syndrome	Nephrol Dial Transplant	25	3956-62	2010
Sekine T, Igarashi T, et al.	Patients with Epstein-Fechtner syndrome owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease.	Kidney Int	78	207-14	2010
Ito S, et al.	Long-term remission of nephritic syndrome with etanercept for concomitant juvenile idiopathic arthritis	Periatr Nephrol	25	2175-80	2010
Nakamura H	Current situation and critical points for pediatric research in Japan	Pharmaceuticals Policy and Law	12	117-24	2010
Togawa H, Nakanishi K, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N, et al	Epithelial-to-mesenchymal transition in cyst-lining epithelial cells in an orthologous PCK rat model of autosomal-recessive polycystic kidney disease	Am J Physiol Renal Physiol	300	F511-20	2011

4. 小児頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する治療戦略は？

1 序論

わが国では、1年間に約1,300人が新規ネフローゼ症候群発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第1選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、この治療により約80%が寛解に至る（ステロイド感受性ネフローゼ症候群）。しかし、80%は再発を起し、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群になる。頻回再発型ネフローゼ症候群の多くはステロイド治療からの離脱が困難なステロイド依存性ネフローゼ症候群である。ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。

日本小児腎臓病学会では、小児特発性ネフローゼ症候群の薬物治療に関して、適切な判断や決断を支援し適切な医療の提供に役立つことを目的に、治療指針を作成した。本稿ではこのガイドラインを解説する。

2 指針

まず初めに、実際に行われている診療の現状を把握し疑問点を明確にするために、現時点で施行されている治療方法を評議員にアンケート調査した。

ガイドライン作成にあたり、現在、国際的に標準的な方法とされている evidence-based medicine の手順に則って作成し、エビデンスを明示しないでコンセンサスに基づく方法ではできる限り採用しないことを基本原則とした。しかし、実際には十分なエビデンスが存在するとはいえず、まずは実際の臨床場において、担当医師にとって違和感がない、すなわちコンセンサスに基づく内容も選択せざるを得なかった。

以上の内容を踏まえ、今回の診療指針では、以下の事項に留意し作成した。①実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない（コンセンサスが得られる）。②エビデンスに基づく。③多面的に考慮されている（治療効果のみを優先するのではなく、副作用や病型分類に役立つ等の側面も考慮する）。

治療指針はあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではない。これを実際に臨床の現場でどのように患者に用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者の意向や価値観を考慮して判断する必要がある。今回の指針は恒久的なものではなく、暫定的に治療指針を作成し、新たなエビデンスにより改訂していく方針である。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療（表1）

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々のステロイド薬の副作用が出現するためステロイド薬からの離脱ならびに同剤の減量の目的でしばしば免疫抑制薬が用いられる。

表1 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制薬治療

治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する

- (1) シクロスポリン 3~6 mg/kg 標準体重/日 投与
血中濃度を測定しながら投与量を調節する
- (2) シクロホスファミド 2~3 mg/kg 標準体重/日で8~12週間投与
- (3) ミゾリピン 4 mg/kg 標準体重/日 投与

3 エビデンスと問題点

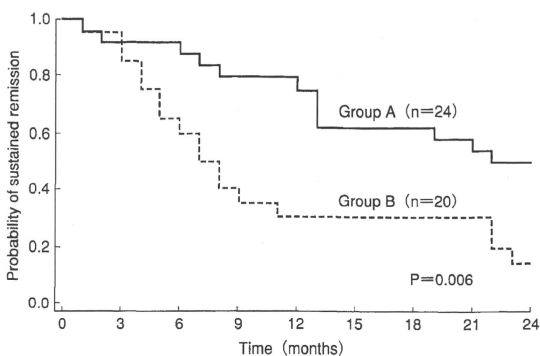
コクランレビューの“Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children”では、シクロホスファミドあるいはクロラムブシルの8週間投与およびシクロスポリンあるいはレバミゾールの長期投与は、ステロイド単独投与に比較して頻回再発型ネフローゼ症候群の再発のリスクを減少させるが、これらの治療のうち、どの治療法が最も有効であるかは依然明らかではなく、現時点では、どの治療法を選択するかは、治療期間や副作用などを考慮した主治医や患者の判断によって決めるべきであろうと結論づけている¹⁾。

現在、わが国で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群によく使用されている薬剤としては、シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリピンの3剤が挙げられる。現時点では、これらの薬剤のどれを選択するかは、その効果や副作用を考慮し、主治医や患者・家族の判断で決定されるべきであろう。

1) シクロスポリン治療

シクロスポリンはシクロホスファミドを投与しても無効な場合やシクロホスファミドの副作用、特に性腺障害や催腫瘍性などの重篤な副作用を回避する目的でしばしば用いられる薬剤であり、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療薬として有用である²⁾。実際、大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であると報告されている³⁻⁵⁾。しかし、シクロスポリンは投与を中止すると再発する可能性が非常に高いという特徴がある。また、シクロスポリンには、慢性腎障害や posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) などの重篤な副作用があり注意が必要である。

シクロスポリン慢性腎障害は、尿検査や血液検査での診断は不可能であり、その診断には腎生検が必要である。シクロスポリン慢性腎障害は細動脈病変と間質病変からなるが、細動脈病変はシクロスポリンを6カ月から1年間中止することで有意に改善し、間質病変も進行しないことが明らかになっている^{6,7)}。また、中等量のシクロスポリン（ト



Number of subjects remaining

Group A	24	22	21	19	18	15	15	13	10
Group B	20	18	12	7	5	5	5	5	2

図 1 Group A: 投与後 6 カ月間はトラフ値 80~100 ng/ml とし, 7 カ月目からはトラフ値 60~80 ng/ml で 18 カ月間の計 24 カ月間治療を行うと, 50% の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した. Group B: 投与後 6 カ月間はトラフ値 80~100 ng/ml とし, 7 カ月目からは 2.5 mg/kg で 18 カ月間の計 24 カ月間治療を行った. 24 カ月目の寛解維持率は 15% であった.

ラフ値で 100 ng/ml 程度) を投与した場合には, 2 年間以上の長期投与が間質病変を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなっている⁸⁾.

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発防止に有効かつ安全なシクロスポリン投与方法を確立するために, 小児難治性腎疾患治療研究会が前方視的比較研究を行った. その結果, 投与後 6 カ月間はトラフ値 80~100 ng/ml とし, 7 カ月目からはトラフ値 60~80 ng/ml で 18 カ月間の計 24 カ月間治療を行うと, 50% の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した (図 1). この投与方法では, 20% の症例で慢性腎毒性を呈したがその大半は回復可能と考えられる軽度の細動脈病変であり, 有意な間質病変を呈した症例はなかった⁹⁾.

移植領域では, ネオオラルの血中濃度モニタリングはトラフ値から C2 値に移行する傾向にあり, 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群でも C2 モニタリングのほうが, より有用である可能性がある. 現在, 厚生労働科学研究「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備 (主任研究者: 吉川徳茂)」による「頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度 (C2) 値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」が実施中である.

2) シクロホスファミド治療

シクロホスファミドの頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有用性 (2~3 mg/kg/