

- 9) 乳原善文, 香村衡一, 木村理, 嶋村剛, 田邊一成, 土谷健, 成田一衛, 中西浩一, 西尾妙織, 奴田原紀久雄, 野村信介, 花岡一成, 東原英二, 堀江重郎, 武藤智, 望月俊雄, 進行性腎障害に関する調査研究班多発性嚢胞腎分科会 厚生労働省進行性腎障害調査研究班 多発性嚢胞腎診療指針 2010年8月(解説) 日本腎臓学会誌(0385-2385)53巻4号 Page556-583(2011.05)
- 10) 中西浩一, 吉川徳茂 Alport症候群と家族性良性血尿の異同 編集 金子一成 50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患 pp46-49 2011.6.10
- 11) 中西浩一, 吉川徳茂 Drash症候群 編集 金子一成 50の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患 pp110-114 2011.6.10
- 12) 中西浩一 第II部 ARPKD(常染色体劣性多発性嚢胞腎) 監修 松尾清一 編集 堀江重郎 多発性嚢胞腎診療ガイドQ&A pp119-139 2011.10.1
- 13) 中西浩一 遺伝性糸球体疾患 編集 日本小児腎臓病学会 小児腎臓病学 pp210-214 2012.1.11, 診断と治療社
2. 学会発表
- 1) Nakanishi K. Pathophysiology of polycystic kidney disease. Symposium10 Hereditary renal disease. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, June 2-4, 2011 in Fukuoka.
- 2) Shima Y, Nozu K, Togawa H, Kaito H, Iijima K, Matsuo M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent exercise-induced acute renal failure and PRES with severe renal hypouricemia by compound-heterozygous SLC2A9 mutation. The 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Denver, USA, 2011.
- 3) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term effect of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: randomized, controlled trial. The 1st Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health, Paris, France, 2011.
- 4) Shima Y, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Togawa H, Kaito H, Hashimura Y, Iijima K, Yoshikawa N. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 5) Mukaiyama H, Nakanishi K, Togawa H, Hama T, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. NPHS1 gene analysis in Japanese patients with congenital nephrotic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 6) Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criteria in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 7) Oka M, Iijima K, Hashimura Y, Ohtsuka Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Nozu K, Matsuo M. Compound heterozygous mutations in COL4A3 or COL4A4 may correlate with a better prognosis in autosomal-recessive Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 8) Hashimoto F, Nozu K, Otsubo H, Ishimori S,

- Hashimura Y, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matuso M. Deep intronic mutations in *COL4A5* causes X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 9) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 10) Hashimura Y, Nozu K, Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Genotype-phenotype correlation of Japanese X-linked Alport syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 11) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Honda M. Pre-dialytic Chronic Kidney Disease in Children: A Nationwide Survey in Japan. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 12) Saito H, Hine K, Yoshida A, Suzuk J, Ishige M, Nakanishi K, Yan K, Takahashi S. Administration of autologous cord blood stem cell transplantation for the Finnish type congenital nephrotic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 13) Takahashi H, Suzuki S, Matsuo K, Tanahashi Y, Hirasawa M, Miyamoto K, Kakizaki H, Nakanishi K, Sasaki S, Morita K. A 9-month female case of congenital nephrotic syndrome with *NPHS1* mutation. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 14) Yoshizawa C, Ikeuchi Y, Kakegawa S, Kobayashi Y, Watanabe T, Tashiro M, Nakanishi K, Yoshikawa N, Gotoh Y. A case of congenital nephrotic syndrome carrying novel mutation of *NPHS1* gene. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan, 2011.
- 15) Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Acceleration of Smad3 phosphorylation at linker regions via c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) in cyst-lining epithelial cells in *cpk* mouse, a model of ARPKD. 44<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Nephrology, Nov.8-Nov.13, 2011 in Philadelphia, USA.
- 16) 中西浩一:小児腎疾患のエビデンスに基づく治療 <教育講演1> 第2回中堅医のための小児腎臓勉強会 2011年2月11日 大阪
- 17) 中西浩一:小児におけるADPKDの実態 <シンポジウム> 市民公開シンポジウムADPKD-次の世代を考える- 2011年2月20日 東京
- 18) 中西浩一:小児特発性ネフローゼ症候群治療の現状と展望 <ランチョンセミナー> 近畿小児科学会 2011年3月13日 神戸
- 19) 中西浩一: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) ~頻回再発抑制をめざして~ <特別講演> 第11回小児腎臓薬物動態研究会 2011年7月9日 名古屋
- 20) 中西浩一:エビデンスに基づく小児ネフローゼ症候群治療 <特別講演> 京滋小児ネフローゼ症候群講演会 2011年7月16日 京都
- 21) 中西浩一:小児における多発性嚢胞腎 <講演> PKDの会第11回関西座談会 2011年11月20日 大阪

22) 中西浩一:エビデンスに基づく小児腎臓病治療をめざして <特別講演> 第9回腎と免疫フォーラム 2011年11月29日 広島

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使用の前向き臨床試験の2年間の

フォローアップ研究：シクロスポリン依存性とネフローゼ症候群再発のリスク

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

小児頻回再発型ネフローゼ症候群（FRNS）に対するシクロスポリンの有効性と安全性は確立されている。しかしシクロスポリン中止後の前方視的フォローアップ研究はこれまで行われていない。我々はシクロスポリン中止後のシクロスポリン依存に関して検討する目的で、2年間のフォローアップ試験を行った。小児FRNSに対する2年間のシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤投与のプロトコール治療を受けた患者を対象とし、2年間のフォローアップを行った。主要評価項目はシクロスポリン完全中止後の無再発率で、副次評価項目を無FRNS進行率とした。2年間のプロトコール治療期間中にFRNSに進行した7人を除き、計49人（年齢中央値6.5歳）がフォローされた。49人は、グループA（2年間の治療中に再発がなかったもの、32人）とグループB（再発があったもの、17人）に分類した。24ヶ月間の無再発率は17.5%、無FRNS進行率は40.8%であった。グループで比較すると、無再発率はグループAがグループBに比較し、有意に高かった。以上から、シクロスポリン治療を受けたFRNS患者は、終了後の再発の危険性が高いことが明らかになった。とくにシクロスポリン治療中に再発があった患者ではその危険性が高い。従ってシクロスポリン治療期間を2年以上とする、あるいは他の免疫抑制薬に早期に切り替える、などの対応を考慮すべきである。またこれらの患者が生命予後、腎機能予後ともに良好なことから、小児FRNSに対しては、ネフローゼ症候群の再発のみならず、治療の副作用や成長、QOLなどを考慮した長期戦略が必要である。

#### A. 目的

小児頻回再発型ネフローゼ症候群（FRNS）に対するシクロスポリンの有効性と安全性は確立されている。われわれは小児FRNSに対するシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤の2年間の投与が、有効で安全であることを示した（Ishikura et al. Nephrol

Dial Transplant, 2010, 25: 3956-3962）。同試験では、2年間の無再発率は58.1%、無FRNS進行率は88.5%であった。さらに2年間の治療終了時の腎生検で評価した慢性シクロスポリン腎症はわずか8.6%のみに認められた。一方小児FRNSに対するシクロスポリン治療に関して、シクロスポリン依存、

すなわちシクロスポリン中止後の頻回の再発が懸念されている。しかしシクロスポリン中止後の前方視的フォローアップ研究はこれまで行われていない。

我々はシクロスポリン中止後の再発を評価する目的で、2年間のフォローアップ試験を行った。同時に再発のリスクファクターも検討した。

## B. 方法

小児FRNSに対する2年間のシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤投与のプロトコール治療を受けた患者を対象とし、2年間のフォローアップ試験を行った。同プロトコール治療は、1-18歳の小児FRNS患者を対象としており、シクロスポリン治療歴のある患者は除外された。シクロスポリンは全例ネオオラルを使用され、投与量は、当初6ヶ月間はトラフレベルが80-100 ng/ml、後半18ヶ月間は60-80 ng/mlになるように調整された。

今回のフォローアップ試験は、このプロトコール治療の参加者で、プロトコール治療を予定通り2年間受けた患者のみを対象とした。フォローアップはシクロスポリンを完全に中止した時点を開始として、2年間行った。本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、また東京都立小児総合医療センターの倫理委員会に承認されている。またUMINの臨床試験Registryに登録されている。

(UMIN, ID C000000010)

主要評価項目はシクロスポリン完全中止後の無再発率で、副次評価項目を無FRNS進行率とした。また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

2年間の治療期間にFRNSに進行した7人を除き、計49人(年齢中央値6.5歳)がフォローされた。49人は、グループA(2年間の治療中に再発がなかったもの、32人)

とグループB(再発があったもの、17人)に分類した。

カプランマイヤー法による生存時間解析で、24ヶ月間の無再発率は17.5%(図1)、無FRNS進行率は40.8%(図2)であった。グループ間で比較すると、無再発率はグループAがグループBに比較し、有意に高かった。シクロスポリン投与時の年齢、シクロスポリン投与時のステロイド依存性の有無で調整したときの、グループAのグループBに対するリスク比は0.16(95%信頼区間0.04-0.68,  $p=0.013$ )であった。

フォローアップ試験期間中死亡例はなかった。ステロイド抵抗性への進行例は無く、またフォローアップ終了時のeGFRは $132.1 \pm 23.9$  ml/min per  $1.73$  m<sup>2</sup>で、90未満は1例であった( $87.8$  ml/min per  $1.73$  m<sup>2</sup>)。さらに免疫抑制薬、ステロイドの副作用と考えられる事象として、高血圧が3例に認められたが、コントロール可能なものであった。最終観察時の身長のSDは $0.15 \pm 1.09$ であった。

## D. 考察・結論

以上から、シクロスポリン治療を受けたFRNS患者は、シクロスポリン投与終了後の再発の危険性が高いことが明らかになった。とくにシクロスポリン治療中に再発が認められた患者ではその危険が高い。従ってシクロスポリン治療期間を2年以上とする、あるいは他の免疫抑制薬に早期に切り替える、などの対応を考慮すべきである。またこれらの患者が生命予後、腎機能予後ともに良好なことから、小児FRNSに対しては、ネフローゼ症候群の再発のみならず、治療の副作用や成長、QOLなどを考慮した長期戦略が必要である。

図 1

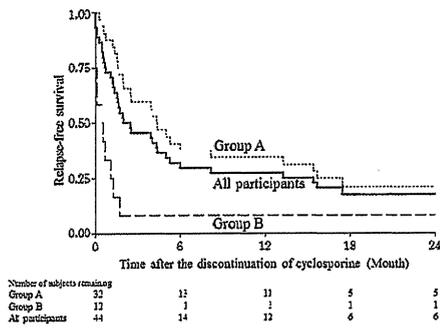
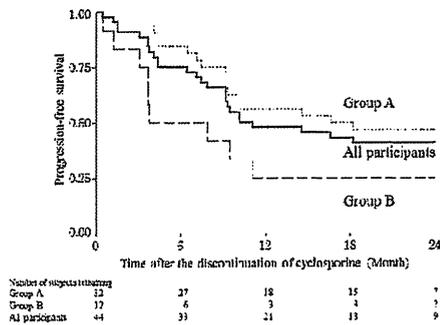


図 2



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Mak RH, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol*, 2011, [Epub ahead of print]
- 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*, 2011, 15(2): 275-80
- Wakaki H, Ishikura K. Henoch-Schonlein nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes. *Pediatr Nephrol*, 2011,

[Epub ahead of print]

- Wakaki H, Ishikura K, Hataya H, Hamasaki Y, Sakai T, Yata N, Kaneko T, Honda M. Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic state in children: predictors of poor outcomes. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(6): 921-5
- Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5): 694-9
- Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6): 1301-7
- 吉村めぐみ, 石倉健司. 【小児の酸塩基平衡 Q&A-異常へのアプローチ-】 酸塩基平衡異常の分類 酸塩基平衡異常の分類 基礎と考え方. *小児科学レクチャー*, 2011, 1(1): 45-52
- 山田剛史, 濱崎祐子, 石倉健司. 【ライフスパンからみた小児科診療】 慢性腎臓病. *小児内科*, 2011, 43(9): 1555-155
- 乾あやの, 角田知之, 村山晶俊, 十河剛, 小松陽樹, 石倉健司, 伊地知園子, 伊藤秀一, 垣内俊彦, 原田知典. 小児の ductal plate malformation の臨床経過. *日本小児科学会雑誌*, 2011, 115-258
- 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. *日本小児腎不全学会雑誌*, 2011, 31: 323-324
- 池宮城雅子, 濱崎祐子, 山田剛史, 松本真輔, 濱田陸, 稲葉彩, 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. 日本小児腎不全学会雑誌, 2011, 31: 272-274

12. 松本真輔, 濱崎祐子, 吉村めぐみ, 稲葉彩, 岡本正二郎, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 金子徹治, 本田雅敬. 小児の血液透析における長期留置用透析カテーテルの合併症と管理. 日本小児科学会雑誌, 2011, 115(5): 943-947

## 2. 学会発表

1. 坂井智行, 山田剛史, 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, 緒方謙太郎, 福澤龍二

IgA腎症の治療経過中にFSGS様病変が合併した1男児例 第77回関東小児腎臓研究会, 東京, 2011年1月

2. 矢田菜穂子, 吉村めぐみ, 松本真輔, 稲葉彩, 岡本正二郎, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史

免疫抑制療法中の慢性腎臓病や末期腎不全患者の新型インフルエンザワクチンの免疫反応 第114回日本小児科学会, 東京, 2011年4月

3. 亀井宏一, 中西浩一, 伊藤秀一, 斉藤真梨, 佐古まゆみ, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 飯島一誠, 吉川徳茂

多剤併用療法を施行した小児重症IgA腎症の長期予後 第114回日本小児科学会, 東京, 2011年4月

4. 稲葉彩, 石倉健司, 濱崎祐子, 坂井智行, 矢田菜穂子, 幡谷浩史, 本田雅敬

小児特発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の長期予後の検討 第114回日本小児科学会, 東京, 2011年4月

5. 吉村めぐみ, 幡谷浩史, 林麻衣子, 松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 岡本正二郎, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 井澤雅子, 長谷川行洋, 緒方謙太郎, 福澤龍二, 森川征彦, 本田雅敬

D-ペニシラミン投与中にANCA陰性の半月体形成性腎炎を発症したWilson病の1例 第15回ウィルソン病研究会, 東京, 2011

年5月

6. 石倉健司, 亀井宏一, 佐古まゆみ  
初心者のための英語論文執筆入門-Introductionの書き方を中心に- 第46回日本小児腎臓病学会, 福岡, 2011年6月  
7. Ishikura K.

Posterior reversible encephalopathy syndrome in the field of pediatric nephrology. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月  
8. Hamada R, Hataya H, Sakai T, Matsui Z, Muramatsu M, Satou H, Hamasaki Y, Ishikura K, Shishido S, Honda M. Catch-up growth can be achieved even in children who undergo kidney transplantation at puberty. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月

9. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N.

Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月

10. Inaba A, Hataya H, Hamasaki Y, Ishikura K, Satoh H, Satomura K, Shishido S, Honda M.

Successful renal transplantation in a 4-year girl with renal tubular dysgenesis due to mutations of the angiotensin-converting enzyme gene. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月

11. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Honda M.

Pre-dialytic chronic kidney disease in children: a nationwide survey in Japan. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月

12. Hatano M, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Honda M.

Recurrent relapses after complete remission in a child with

- membranoproliferative  
glomerulonephritis type I. The 11th  
Asian Congress of Pediatric Nephrology,  
福岡, 2011年6月
13. Yoshida M, Kobayashi Y, Sakai T,  
Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda  
M.  
IgA nephropathy in a patient with the  
presence of anti-double stranded-DNA  
antibodies. The 11th Asian Congress of  
Pediatric Nephrology, 福岡, 2011年6月
14. 池宮城雅子, 濱崎祐子, 坂井智行, 石  
倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬  
小児腹膜透析患者における好酸球性腹膜炎  
17例の検討 第54回日本腎臓学会, 横  
浜, 2011年6月
15. 亀井宏一, 中西浩一, 伊藤秀一, 斉藤  
真梨, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬,  
飯島一誠, 吉川徳茂  
多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症  
の長期予後 第54回日本腎臓学会, 横  
浜, 2011年6月
16. 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  
小児期発症ステロイド無効膜性増殖性糸球  
体腎炎 I 型に対するカクテル療法の有用性  
第54回日本腎臓学会, 横浜, 2011年6月
17. 長岡由修, 坂井智行, 池宮城雅子, 原  
田涼子, 山田剛史, 濱田陸, 濱崎祐子,  
石倉健司, 幡谷浩史, 福島直哉, 三浦大,  
福澤龍二, 緒方謙太郎, 上牧勇,  
本田雅敬  
心タンポナーデを契機に診断した SLE の 2  
例 第12回東京腎炎ネフローゼ研究会, 東  
京, 2011年7月
18. 岡本正二郎, 池宮城雅子, 山田剛史,  
松本真輔, 稲葉彩, 濱田陸, 坂井智行,  
濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬,  
緒方謙太郎, 福澤龍二  
軽度の腎炎症状を呈し、上皮下に organized  
deposit が認められた一例 第65回東京腎  
生検カンファレンス, 東京, 2011年7月
19. 濱田陸, 幡谷浩史, 山田剛史, 坂井  
智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬  
当院での PD 関連感染性腹膜炎の起因菌調  
査ならびに empiric therapy の再考 第25  
回日本小児 PD・HD 研究会, 東京, 2011年9  
月
20. 山田剛史, 原田涼子, 長岡由修, 池宮  
城雅子, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子,  
石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬  
クロルヘキシジン消毒下における出口部感  
染症起因菌の変化 第33回日本小児腎不  
全学会, 静岡, 2011年10月
21. 坂井智行, 幡谷浩史, 濱田陸, 山田剛  
史, 池宮城雅子, 長岡由修, 原田涼子,  
濱崎祐子, 石倉健司, 本田雅敬, 後藤知英,  
宮川正, 清水直樹  
腹膜透析管理中に PRES (Posterior  
reversible encephalopathy syndrome) によ  
る頭蓋内圧亢進のため開頭減圧術を要した  
1例 第33回日本小児腎不全学会, 静岡,  
2011年10月
22. 原田涼子, 長岡由修, 池宮城雅子, 山  
田剛史, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子,  
石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬  
強力な免疫抑制療法により寛解導入した肺  
出血合併急速進行性糸球体腎炎の3例 第  
33回日本小児腎不全学会, 静岡, 2011年  
10月
23. 三上直朗, 石倉健司, 池宮城雅子, 長  
岡由修, 原田涼子, 山田剛史, 濱田陸,  
坂井智行, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田雅敬  
発見時期により腎予後の異なった小児の抗  
糸球体基底膜抗体腎炎の2例 第32回日本  
アフレスシス学会, 東京, 2011年10月
24. Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N,  
Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y,  
Honda M, Tanaka R, Kaneko T, Nakanishi K.  
Pre-Dialytic chronic kidney disease in  
children: A nationwide epidemiologic  
survey in Japan. ASN Kidney week 2011,  
Philadelphia, 2011年11月
25. Okamoto S, Sakai T, Hamada R,  
Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda  
M.  
Adequate Kt/V and its practical data in  
infants receiving peritoneal dialysis  
ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011  
年11月
26. Hamasaki Y, Shishido S, Hamada R,  
Sakai T, Ishikura K, Hataya H, Satoh H,  
Honda M.  
Low recurrence rate of primary disease  
after kidney transplantation in children

ASN Kidney week 2011, Philadelphia, 2011  
年 11 月

27. Ikemiyagi M, Hamasaki Y, Yamada T,  
Hamada R, Sakai T, Ishikura K,  
Hataya H, Honda M.

Characteristics of eosinophilic  
peritonitis in 19 children receiving  
peritoneal dialysis ASN Kidney week  
2011, Philadelphia, 2011 年 11 月

28. Hamasaki Y, Muramatsu M, Hamada R,  
Sakai T, Ishikura K, Hataya H,  
Satoh H, Shishido S, Honda M.

Subclinical rejection management and  
transplanted kidney function in children  
undergoing kidney transplantation ASN  
Kidney week 2011, Philadelphia, 2011 年  
11 月

29. 濱崎祐子, 幡谷浩史, 坂井智行, 石倉  
健司, 本田雅敬, 松井善一, 村松真樹,  
佐藤裕之, 宍戸清一郎

腎移植後にネフローゼを発症した先天性ネ  
フローゼ症候群の 1 例 第 44 回日本臨床  
腎移植学会, 兵庫, 2011 年 11 月

30. 田中百合子, 吉川茂徳, 佐々木聡, 服  
部新三郎, 石倉健司, 本田雅敬

小児 SLE に対するステロイドとミゾリビンの  
併用療法の有効性と安全性に対する他施設  
共同ランダム化比較試験—ヒストリカル  
データとの比較 (JSRDC 10) 中間報告、小  
児 SLE に対するステロイドとミゾリビンの  
併用療法の有効性と安全性に対する他施設  
共同ランダム化比較試験 (JSRDC 04) 長期  
予後 小児難治性腎疾患治療研究会, 神戸,  
2010 年 6 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

研究課題 平成 23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）」

当センターにおけるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 45 例の長期予後の検討

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

小児特発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下 SRNS）は発症から 10 年で約 40%、最終的に約半数が末期腎不全に陥る予後不良な腎疾患とされる。しかし、近年、ステロイドパルス療法やシクロスポリンによる寛解導入療法により予後は改善傾向にある。しかし、本邦からの SRNS の長期予後に関するまとまった報告は少なく、今回、当院における SRNS 症例の長期予後について検討した。

当院で経験した小児 SRNS 45 例（男 29、女 16）を発症から 2009 年 12 月までをカルテ記載をもとに後方視的に、抵抗性を呈した時期、腎組織像、治療、予後について検討し、先天性や二次性ネフローゼ症候群は除外した。観察期間は平均 93.3 カ月（15 カ月～250 カ月）。発症年齢は平均 6.2 歳（0.9～18 歳）。45 例中 29 例が初発時、16 例は再発時からステロイド抵抗性であった。病理組織像は初回腎生検で微小変化 26 例、巣状分節性糸球体硬化症 14 例、びまん性メサンギウム増殖性腎炎 5 例。45 例中 7 例（15.2%）が平均 22.0 カ月（2 カ月～49 カ月）で末期腎不全に至った。うち 6 例が初発時から抵抗性で、5 例は 1 度も寛解しなかった。初発時から抵抗性症例が末期腎不全に至るオッズ比は 3.61 倍だが有意差は認めなかった。3 例は未寛解のまま蛋白尿が持続している。

寛解導入が可能であった 36 例中 7 例は免疫抑制薬とステロイド治療を中止できたが、残りの 28 例中 20 例がシクロフォスファミド投与後やシクロスポリン併用下でステロイド依存性や頻回再発となり、16 例にリツキシマブが投与された。寛解後にリツキシマブが投与された 16 例の殆どで、ステロイド依存性や頻回再発からの離脱が可能となった。また、シクロスポリンとステロイドによる寛解後の寛解維持療法にステロイドパルス療法やシクロスポリン抵抗性でリツキシマブの併用により寛解導入できた例が 2 例あった。

SRNS の 20%が治療抵抗性で末期腎不全に至るもしくはその可能性があった。リツキシマブは寛解後にステロイド依存性にとどまる例の寛解維持や既存の治療に抵抗性の難治例の寛解導入に有効な新たな治療選択肢である。

#### A. 研究目的

小児特発性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下 SRNS）は発症から 10 年で約 40%、最終的に約半数が末期腎不全に陥るとされる予後不良な疾患である。本邦からの予後に関するまとまった報告は少ないため、当院の SRNS 症例の長期予後、危険因子、治療について調査を行った。

#### B. 研究方法

1989 年から 2008 年 12 月までに小児 SRNS と診断された 45 例（男 29 例、女 16 例）に関し、発症より 2009 年 12 月までを、カルテ記載をもとに後方視的に調査した。4 週間のステロイド治療でも

寛解しない症例を SRNS とした。抵抗性化した時期、初回および最終腎組織像、治療、予後について検討した。先天性や二次性ネフローゼ症候群は除外した。

#### C. 研究結果

##### 1. 患者背景（発症年齢、性別、組織型）

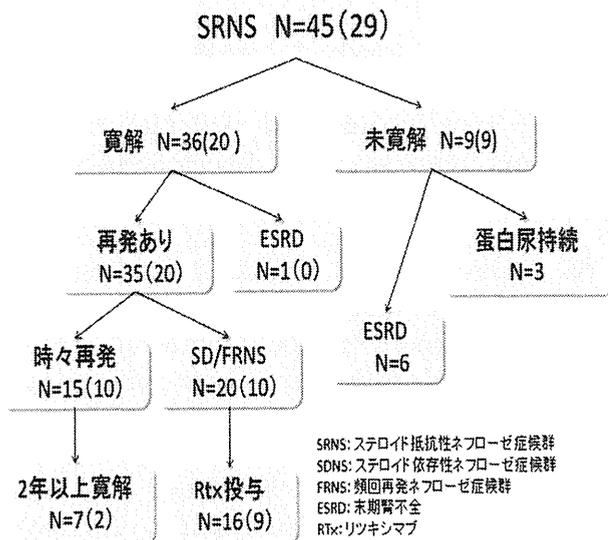
観察期間は平均 93.3 カ月（15～250 カ月）。発症年齢は平均 6.2 歳（0.9～18 歳）。SRNS は初発時から SRNS が 64%、再発時から 36%であった。組織系型は微小変化 26 名（58%）、巣状分節性糸球体硬化 14 名（31%）、びまん性メサンギウム増殖 5 名（11%）であった。

## 2. 予後と経過

45例中寛解導入不可能であった症例は9例であり、6例が末期腎不全に進行し、3例はタンパク尿が持続していた。一度寛解するものに抵抗性になり末期腎不全になった例が1例あった。寛解導入可能であった36例中7例は、免疫抑制薬とステロイド治療を中止しえた。うち5症例(11%)は2年以上の長期寛解を維持し、免疫抑制療法も中止できている。

一方、寛解導入しえた残りの28例中20例は、シクロホスファミド投与後やシクロスポリン併用下でステロイド依存性や頻回再発型ネフローゼ症候群となり、たとえ寛解導入しても多くの患者のQOLが決して改善しているわけではない事が判明した。しかし、その後、この20例中16例にリツキシマブが投与された。その結果、この16例の殆どで、ステロイド依存性や頻回再発からの離脱が可能となった。リツキシマブはSRNSの寛解後のステロイド依存性や頻回再発の打開に有効な薬剤であった。

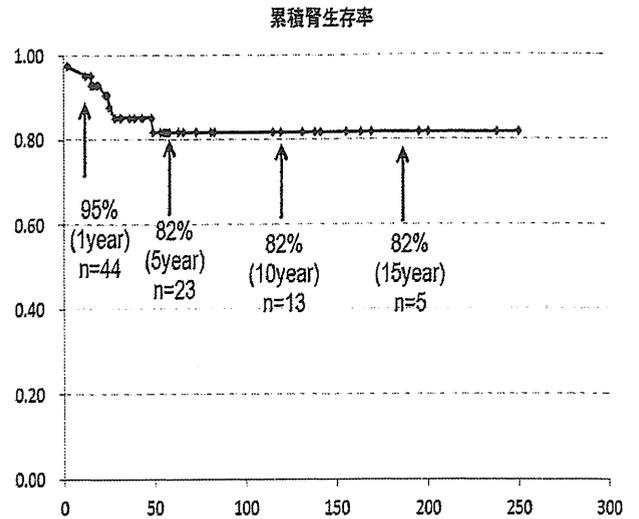
図1. SRNSの長期予後



## 3. 腎累積生存率

1, 5, 10, 15年の腎生存率はそれぞれ95, 82, 82, 82%であった。(n=44, 23, 13, 5)

図2. 腎累積生存率



## 4. 寛解導入療法の種類

寛解導入療法として、メチルプレドニゾロンパルス療法(MPT)のみ3例、MPT+ミゾリビン(MZR)1例、MPT+血漿交換(PE)1例、シクロスポリン(CsA)のみ11例、CsA+MPT 6例、CsA+MPT+MZR2例、CsA+MPT+PE+LDL吸着3例、CsA+MPT+PR+リツキシマブ(RTX)2例、シクロホスファミドのみ3例、その他4例(プレドニゾロン(PSL)のみ、CsA+ACE阻害薬など)未寛解9例であった。寛解導入にはCsAが72%に、MPTが36%に使用されていた。わが国の小児ネフローゼ症候群の診療ガイドラインにもCsAとMPTが推奨されている。また、CsAとMPTで寛解導入できなかった極めて難治の2例では、RTXの追加併用により寛解導入しえた。

## 5. 末期腎不全の危険因子

末期腎不全(end stage renal disease: ESRD)の数が7例しかいないため、以下のどの項目も統計学的有意差は認めなかった。しかし、初発時から抵抗性はOdds比で3.6であった。

表1. 末期腎不全の危険因子

	No ESRD	ESRD	Odds比*
症例数	38	7	
男性(%)	25(65.7%)	4(57.0%)	0.70
平均年齢(歳)	5.8	8.6	8歳以上 0.96
初発時から抵抗性	23(60.5%)	6(85.8%)	3.61
病理組織像(初回)	MCD	3(42.9%)	FSGS 1.84
	FSGS	11(28.9%)	
	DMP	4(10.5%)	
	DMS	1(2.6%)	

## 6. 過去の報告との比較

当センターでのSRNSの長期予後は、末期腎不全と未寛解例を合わせて24%であり、過去の報告に比べ腎生存率は大変に良好であった。

表2. 小児SRNSの長期予後の既報告

	症例数	観察期間 Year (中央値)	Primary non responder の割合	FSGS の割合	腎生存率 ・5年 ・10年 ・15年	ESRDの 危険因子
当センター	45	1.2-20.8 (8.8)	64%	31%	・95%(1年) ・85%(3年) ・82%(5年~)	・none
P. Niaudet PN 6th	181	5年以上	85%	66%	・65% ・50% ・34%	・MCD =FSGS
D. Mekahil 2009, PN	78	1.1-15.0 (4.4)	58%	42%	・75% ・58% ・53%	>10歳
H. Otukesh 2009, IJKD	73	0.5-16.0 (6.0)	80%	35%	・70% ・56% ・34%	・Initial resistance

#### D. 考察と結論

当センターでのSRNSの長期予後は、末期腎不全と未寛解例を合わせて24%であり、過去の報告に比べ腎生存率は良好であった。SRNSの寛解導入には、CyAとステロイドパルス療法がkey drugであった。しかし、寛解例の約80%はステロイド依存性や頻回再発型ネフローゼ症候群となり、それらの治療のためにリツキシマブの投与を必要とした。

末期腎不全への進行を防ぐためには、何より寛解導入が重要であるが、CyAをベースにした寛解後の治療ではSRNSがステロイド依存性や頻回再発型ネフローゼ症候群に変化することを防止できないという問題が明らかになった。プログラフはCsAに比較しSRNSでの寛解導入効果が優れるとの報告も多く、今後はプログラフによるSRNSの寛解導入および寛解維持療法の臨床試験を計画すべきであろう。

また、今回の検討では年齢、性別、腎組織、抵抗性の発症時期で明かな末期腎不全のリスクは認めなかった。

SRNSの長期予後は治療の進歩に伴い改善してきているが、今後はより合併症が少なく、有効な寛解導入療法や寛解維持療法の開発が必要であろう。

#### E. 健康危険情報

とくになし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

#### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sakamoto M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial in Childhood IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011, 6:1301-7
- ② ○Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujiwara T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with MMF after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011, 26:1823-8
- ③ Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. Preoperative dialysis for liver transplantation of methylmalonic acidemia. Ther Apher Dial. 2011, 15:488-92
- ④ Harada T, Kaneko T, Ito S, Hataya H, Nariai A, Mori M, Yokota S. Superior mesenteric artery syndrome: risk factor for duodenal involvement in Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Int. 2011, 53:630-3
- ⑤ Harada T, Ito S, Sasaki T, Kunisaki R, Shiojima H, Ogawa M, Yokota S. GI involvement of sigmoid mucosal erosion in a 13-year-old girl with microscopic polyangiitis. Gastrointest Endosc. 2011, 74:937-9
- ⑥ Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. Clin Exp Nephrol. 2011, 15:694-9
- ⑦ Kobayashi I, Kubota M, Yamaada M, Tanaka H, Ito S, Sasahara Y, Whitesell L, Ariga T. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3.

Clinical Immunology, 2011, 141:83-9

- ⑧ Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs H, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like CD(4)+CD25(+)+CD127(low) cells in patients with immune dysregulation. polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. 2011, 141:111-20
- ⑨ Ito S, Ikeda H, Harada T, Kamei K, Takahashi E. Cyclophosphamide followed by Mizoribine as maintenance therapy against refractory steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26:1921-2
- ⑩ 亀井宏一, 小椋雅夫, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 六車崇, 中川聡, 堀川玲子, 笠原群生, 伊藤秀一. 一歳未満の急性血液浄化療法 日本小児科学会雑誌2011, 115 : 1307-1313
- ⑪ 亀井宏一, 小椋雅夫, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 六車崇, 中川聡, 堀川玲子, 笠原群生, 伊藤秀一. 一歳未満の急性血液浄化療法 日本小児腎不全学会雑誌2011, 31 : 229-231
- ⑫ 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 亀井宏一, 伊藤秀一, 堤晶子. 急性腎障害から回復することなく末期腎不全に移行した乳児の3例 日本小児腎不全学会雑誌 2011, 31 : 89-92
- ⑬ 伊藤秀一. 小児急性肝不全に対する人工肝補助療法 医工学治療 2011, 23 : 71-74
- ⑭ 宇田川智宏, 小椋雅夫, 亀井宏一, 尾田高志, 伊藤秀一. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) で発症した容連菌感染後急性糸球体腎炎の一男児例 小児高血圧研究会誌2011, 8 : 37-43
- ⑮ 小椋雅夫, 亀井宏一, 堤晶子, 野田俊輔, 佐藤舞, 藤丸拓也, 石川智朗, 宇田川智宏, 伊藤秀一. 難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの恩恵 骨合併症の見地から 日本小児腎臓病学会雑誌 2011, 24 : 31-35
- ⑯ 亀井宏一, 佐藤舞, 石川智朗, 藤丸拓也, 堤晶子, 野田俊輔, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 伊

藤秀一: ステロイド投与による血清シスタチンC測定値への影響. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 74-76

- ⑰ 亀井宏一, 堤晶子, 野田俊輔, 石川智朗, 佐藤舞, 藤丸拓也, 宇田川智宏, 小椋雅夫, 大橋牧人, 磯部英輔, 土井房恵, 川田容子, 源規安, 伊藤秀一: 無酢酸透析液が有用であった生後5ヶ月の男児例. 日本透析医学会雑誌 2011, 44 : 87-92
- ⑱ 亀井宏一, 伊藤秀一, 飯島一成. 採尿を必要としないイヌリンクリアランスの測定の試み 日本腎臓学会誌 2011, 53 : 181-188

## 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- ① Ito S, Udagawa T, Ogura M, Mayumi S, Kamei K, Iijima K. Efficacy of Maintenance Therapy with Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. *Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting*. Denver, USA, 2011.5.2
- ② Ito S. Treatment for Refractory Nephrotic Syndrome; Other Immunosuppressive Drugs. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka, Japan, 2011.6.2.
- ③ Ito S, Kamei K, Udagawa T, Ogura M, Fujimaru T, Ishikawa T, Sato M, Fujinaga S, Iijima K. National survey of rituximab treatment for childhood idiopathic nephritic syndrome. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology. Fukuoka, Japan, 2011.6.2.
- ④ 伊藤秀一, 石川智朗, 藤丸拓也, 佐藤舞, 小椋雅夫, 亀井宏一, 河合利尚. 関節炎の疑いで紹介され発見されたFabry病の一男児例. 第21回日本小児リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2011.10.14
- ⑤ 伊藤秀一, 佐古まゆみ, 斎藤真梨, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一. 我が国の小児急性血液浄化療法の実態調査. 第33回日本小児腎不全学会学術集会, 焼津, 2011.10.21
- 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）  
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  
分担研究報告書  
（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「プロトコル検討」

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

研究要旨

本研究で行われる、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）と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）について、班会議での検討結果ふまえて、プロトコル遵守にむけての対策を行い、プロトコル改訂を行った。両試験のプロトコル改訂点とともに、試験を適切に実施するために、併用禁止薬の基準、試験治療中止基準について記載整備と薬物動態検査の実施方法の見直しであった。

班会議では、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方法や有害事象の取り扱いについて研究責任医師に説明して周知徹底を図った。

JSKDC06 試験については、第1回中央モニタリング報告書（成23年9月1日）を発行し、プロトコル遵守状況を確認した。

両試験ともに平成24年2月1日時点では、プロトコルの違反、重篤な有害事象は発生しておらず、適切に試験が実施されていると考えられるが、引き続き注意喚起を行っていくこと重要である。

今後は研究責任医師からの問い合わせ事項や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行うとともに、プロトコルを検討し必要があれば改訂を行う。

【研究協力者】

斉藤真梨  
横浜市立大学大学院医学群 臨床統計学・疫学 助手  
金子徹治

東京都立小児総合医療センター データマネージャー

A. 研究目的

本研究で行われる、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）と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）について、班会議での検討、中央モニタリング報告結果ふまえて、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、改訂を行うことである。

## B. 研究方法

平成23年5月14日に行われた班会議での検討結果を踏まえて、プロトコル遵守にむけての対策を検討し、JSKDC05 試験と JSKDC06 試験のプロトコルを改訂した。

JSKDC06 試験については、第1回中央モニタリング報告書（成23年9月1日）を発行し、プロトコル遵守状況を確認した。

平成23年12月に両試験の倫理審査承認施設を対象にアンケート調査を行い、対象患者の発現数、説明・同意取得状況を確認した。

## C. 結果

### 1) JSKDC05 試験

JSKDC05試験は、平成23年3月1日より症例登録が開始された。平成23年5月14日に行われた班会議で、適格基準

（選択基準・除外基準）、併用禁止薬、試験治療中止基準、タクロリムス及びシクロスポリンの薬物動態検査（2時点測定）実施方法等について説明した。検討の結果、対象患者を増やし、症例集積を促進するため、評価に影響する患者だけを除外することに改訂した（5.2 除外基準(8)登録直前の再発時に他の臨床試験に参加している患者を(8)登録直前の再発時にJSKDC04試験に参加している患者に修正）。さらに実施可能性の点から、登録後9ヶ月時に行う薬物動態検査（2時点測定）の実施方法を見直し、許容範囲を±4週間から±6週間に延長し、2時点測定を同日に行わなくてもよいことに変更することを決定した。また再発に対するプレドニゾロン投与の影響を避けるため、薬物動態検査（2時点測定）の実施時にプレドニゾロンによる再発治療が行われている場合は、再発治療が終了してから登録後12ヶ月時（±4週間）までに行うことに変更することとした。試験を適切に実施するために併用禁止薬、試験治療中止基準について、プロトコルの記載を整備した。研究協力者に今回のプロトコル改訂が本試験の評価に影響しないことを確認し、平成23年5月20日プロトコルを改訂した。プロトコル改訂に伴い、説明文書、小児用説明文書中学生用、症例登録票、治療経過報告書も改訂した。

症例登録開始後10ヶ月（平成24年2月1日）時点で、倫理審査委員会承認施設数は33施設、登録症例数8名

である。平成 23 年 12 月に倫理審査委員会承認施設 (27 施設) を対象に行ったアンケート調査では、対象患者 13 人中 12 人に本試験について説明され、同意取得割合は 50% (12 人中 6 人) であった。

現在、第 1 回中央モニタリングを平成 24 年 3 月に発行するためデータ確認中であるが、不適格症例及びプロトコル逸脱例はなく、重篤な有害事象も報告されていない。

## 2) JSKDC06 試験

JSKDC06 試験、は平成 22 年 12 月 1 日より症例登録が開始された。平成 23 年 5 月 14 日に行われた班会議で、適格基準 (選択基準・除外基準)、併用禁止薬、試験治療中止基準、タクロリムス及びシクロスポリンの薬物動態検査 (2 時点測定) 実施方法等について説明した。本試験についても実施可能性の点から、試験治療開始後 3 ヶ月時に行う薬物動態検査の実施方法を検討した。実施日の許容範囲を ±4 週間から ±6 週間に延長し、2 時点測定を同日に行わなくてもよいことに変更した。またプレドニゾン投与の影響を避けるため、試験治療開始後 3 ヶ月時にプレドニゾンによる再発治療が行われている場合は、プレドニゾン投与が終了してから試験治療開始後 6 ヶ月時 (±4 週間) までに行うことにプロトコルを変更することとした。試験を適切に実施するために、併用禁止薬の基準、試験治療中止基準について記載整備を行った。研究協力者に今回のプロ

トコル改訂が本試験の評価に影響しないことを確認し、平成 23 年 5 月 20 日プロトコルを改訂した。プロトコル改訂に伴い、説明文書、小児用説明文書中学生用、症例登録票、治療経過報告書も改訂した。

症例登録開始 9 ヶ月時に第 1 回中央モニタリング報告書 (平成 23 年 9 月 1 日) を発行し、進捗状況及びプロトコル遵守状況を確認した。倫理審査委員会承認施設数は 32 施設、登録症例 12 名中不適格症例数 0 名、プロトコル逸脱件数 0 件、重篤な有害事象の発現件数 0 件で、本試験がプロトコルを遵守して実施されていることが確認された。

平成 23 年 12 月に倫理審査委員会承認施設 (34 施設) を対象に行ったアンケート調査では、対象患者 46 人中 33 人に本試験について説明され、同意取得割合は 45.5% (33 人中 15 人) であった。

平成 24 年 2 月 1 日時点で、倫理審査委員会承認施設数は 38 施設、登録症例数 16 名である。

### (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

両試験は、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。平成 24 年 2 月 1 日時点での参加施設数は、JSKDC05 試験 137 施設、JSKDC06 試験 79 施設である。また両試験では、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する必要がある。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研究責任医師に配付済みであるが、班会議で再度研究責任医師に説明して周知徹底した。現時点で、プロトコルの違反、重篤な有害事象は発生しておらず、適切に試験が実施されていると考えられるが、引き続き注意喚起を行っていくこと重要である。

平成 24 年 2 月 1 日時点で、JSKDC05 試験は症例登録開始後 10 ヶ月、JSKDC06 試験は症例登録開始後 14 ヶ月が経過したところで、両試験とも期待した登録症例数をやや下回っている。アンケート調査によると、両試験の同意取得割合は 45～50%と良好であることから、倫理審査委員会承認施設数が増加すれば、症例集積が進むことが期待される。症例集積状況によっては、説明・同意取得時の問題点などを調査し、説明文書に反映させること

が必要と考える。

今後は研究責任医師からの問い合わせ事項や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行うとともに、プロトコルを検討し、必要があれば改訂を行う。

#### E. 結論

班会議では、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注意点を説明した。今後は研究責任医師からの問い合わせ事項やモニタリング報告結果を踏まえて、プロトコル遵守にむけての対策を行うとともに、プロトコルを見直し必要があれば改訂を行う。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 知的所有権の出現登録状況

なし

#### H. 研究発表

##### 1) 論文発表

##### 英文論文

1. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*, in press

2. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6:1301-7.

3. 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, 300:F511-520.

#### 邦文論文

4. 齋藤昭彦, 田村忍, 永井章, 土田尚, 佐古まゆみ, 前川貴伸, 矢作尚久, LiPing, VaughnDavid W, RomanFrancois, 加藤達夫: 小児を対象とした AS03 アジュバント添加インフルエンザ A/H1N1 2009 ワクチンの臨床評価, 日本小児科学会雑誌, 2011, 115, 578-584

5. 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, 宍戸清一郎, 相川厚, 森田研,

後藤芳充, 和田尚弘, 大塚泰史, 長田道夫, 齋藤真梨, 本田雅敬, 土田尚, 中村秀文: 小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験有効性・安全性、薬物動態の評価, 日本小児腎臓病学会雑誌, 2011, 24(1), 36-46

#### 2) 学会発表

##### 国際学会

1. Ito S, Udagawa T, Ogura M, Sako M, Kamei K, Iijima K. Efficacy of Maintenance Therapy with Mycophenolate Mofetil after Rituximab for Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome. the 2011 PAS/ASPR Joint Meeting, 2011

2. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N. Effectiveness of combination therapy in severe childhood IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology 2011, 2011

##### 国内学会

3. 亀井宏一、中西浩一、伊藤秀一、齋藤真梨、佐古まゆみ、石倉健司、幡谷浩史、本田雅敬、飯島一誠、吉川徳茂. 多剤併用療法を施行した小児重症 IgA 腎症の長期予後第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011

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  
分担研究報告書

（主任研究者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

薬剤の用量と安全性の検討，臨床試験体制整備のアドバイス

研究分担者 中村秀文

国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室 室長

研究要旨

JSKDC05試験は，平成23年3月1日より症例登録が開始され，症例登録開始後10ヶ月（平成24年2月1日）時点で，倫理審査委員会承認施設数は33施設，登録症例数8名であった．平成24年2月1日時点で，重篤な有害事象報告はない．平成24年1月末時点でのミゾリビン薬物血中濃度測定結果は想定範囲内であった．

JSKDC06試験，は平成22年12月1日より症例登録が開始された．症例登録開始9ヶ月時に第1回中央モニタリング報告書（平成23年9月1日）が発行され，その進捗状況及びプロトコル遵守状況を確認した．また平成24年2月1日時点で，倫理審査委員会承認施設数は38施設，登録症例数16名であった．平成24年1月末時点での薬物血中濃度測定結果はシクロスポリン群の1例を除き目標値内で，残りのシクロスポリン群1名の血中トラフ値も120～170 ng/mLの範囲内であり，移植患者などで目標とされる血中濃度に比べると低く，かつ重篤な有害事象は発生していない．

以上，両試験とも現時点で，安全性や血中濃度の観点からの問題点は特になく，またやや進行は遅れているものの，今後，倫理委員会で承認される施設数が増えるにつれて，組み入れ加速していることが期待される．引き続き注意深く，評価を続ける．

海外における情報収集，意見交換，本研究班の臨床試験体制と実施中の臨床試験についての紹介を継続的に行っている．得られたノウハウを，適宜，本体制に反映し，また今後の国際連携の足がかりにするためにも活用している．引き続き，本研究班のみならず，我が国の小児科領域の臨床試験の質の向上に努めたい．

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，専門的見地から，薬剤の用量と安全性の検討，臨床試験体制整備のアドバイスを

行う．

B. 研究方法

平成23年5月14日の全体班会議において，研究分担者の佐古とともに，JSKDC05試験と