

在する。Nephrin は Finnish 型先天性ネフローゼ症候群(生後 2 年以内に腎不全に至る重度のネフローゼ症候群)の原因として同定された分子であり、このスリット膜を構成する主成分である。Nephrin はさまざまなアダプタータンパク質と結合し、複合体を形成することで単なる接着分子としてのみならず、細胞内にシグナルを伝えるシグナル受容体であることも明らかとなっている。

ネフローゼ症候群における最も顕著な組織学的な変化は糸球体上皮細胞の足突起の癒合である。これは足突起の数が著明に減少し、糸球体上皮細胞の細胞辺縁が葉状仮足様になる状態を指す。この細胞形態の変化は非常に根本的な変化であるものにも関わらず、その変化をおこす原因はいまだ明らかではない。

2008年にアフリカ系アメリカ人の巣状糸球体硬化症の発症と myosin heavy chain 9(NMMHC-IIA)をコードする *MYH9* 遺伝子多型の間の関係性が相次いで報告された。また *MYH9* 遺伝子変異は Epstein-Fechtner 症候群、May-Hegglin 異常症を来すがこれらの疾患では糸球体上皮細胞の機能障害を主として早期より蛋白尿/血尿を来す。しかし *MYH9* がどのようにこの細胞形態と関係するかについては不明な点が多い。

本研究ではネフローゼ症候群発症のメカニズムを解明するために巣状糸球体硬化症患者の腎組織の解析を行った。その結果巣状糸球体硬化症患者で特異的に *MYH9* 発現が減弱することが明らかになった。この結果は糸球体上皮細胞の細胞骨格の変化、とくに *MYH9* の発現が本症

の発症機序と関連することを示唆している。

また、メサンギウム細胞を病態の主体とする膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)において病態と関連する因子の解析を行った。細胞骨格制御因子の発現を検討したところ、EPLIN(Epithelial protein lost in neoplasm)の発現が MPGN 患者での糸球体で低下することを見いだした。この因子のメサンギウム細胞における機能を解析した。

## B. 研究方法

### (I) *MYH9* の発達腎/ネフローゼモデル/小児腎疾患患者における *MYH9* の発現解析

成体ラット腎、新生児ラット腎、ヒト健常腎生検組織(腎移植におけるドナー腎)、ラット PAN 腎症において抗 *MYH9* 抗体を用いた免疫組織染色によりその発現を解析した。

東京女子医科大学付属病院に入院し、病勢判断のために採取された腎生検組織を用い、*MYH9* を含むスリット膜関連分子(Nephrin, Podocin, Neph1, SIRP $\alpha$ , ZO-1)および遺伝性蛋白尿症候群発症関連分子(WT1, GLEPP1 や podocalyxin)の発現を解析した。疾患としては微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、巣状糸球体硬化症患者のサンプルを対象とした。なお、すべての症例において保護者の同意を得て行った。

### (II) メサンギウム細胞における EPLIN 発現の機能解析

成体ラット腎、新生児ラット腎、ヒト

健常腎生検組織（腎移植におけるドナー腎）、ラットThy1腎症において抗EPLIN抗体を用いた免疫組織染色によりその発現を解析した。

東京女子医科大学付属病院に入院し、病勢判断のために採取された腎生検組織を用い、EPLINやPaxillinといった接着斑蛋白の発現を解析した。なお、すべての症例において保護者の同意を得て行った。

### C. 結果

#### (I) ネフローゼ症候群における MYH9 の発現解析

##### (i) MYH9 は腎発達早期より糸球体上皮細胞に発現する

成体ラット腎では MYH9 は糸球体上皮細胞の細胞体に局在し、足突起への濃縮は見られなかった。この局在はヒトにおいても同様であった(Figure1)。免疫電顕での解析により MYH9 がこの細胞の一次突起に局在することが確認された(Figure2)。

ラット発達腎における解析では、MYH9 が S-shaped body stage において糸球体上皮細胞原基の頂端面に発現し始め、その後細胞内全体へと局在が変化した。(Figure3)。

##### (ii) ラットネフローゼモデルにおける MYH9 発現の変化

MYH9 発現とネフローゼ症候群発症の関連を調べるため、ラットのネフローゼ症候群モデル(PAN 腎症)を用いて解析した。ネフローゼの病態として完成している PAN 腎症 11 日目において糸球体上皮細胞における MYH9 の発現が著明に低下していた(Figure4、赤(a-d)が MYH9、緑

(a,b)が Podocalyxin、緑(c,d)が ZO-1。a, c がコントロール、b, d が PAN 投与 11 日目のサンプル)。

##### (iii) MYH9 は巣状糸球体硬化症で発現が減弱する

腎移植ドナー腎(健常腎)、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症患者における糸球体上皮細胞機能分子の発現(Nephrin, Neph1, synaptopodin, podocin, ZO-1, Glepp1, MYH9)を蛍光染色で評価した。このうち MYH9 を除く分子においてはいずれも明らかな染色像の変化を認めなかった。しかし巣状糸球体硬化症および一部の微小変化型ネフローゼ症候群患者において MYH9 の染色パターンが著しく低下していた(Figure5, 6)。このことから、糸球体硬化症の発症と MYH9 発現の相関が示唆された。

#### (II) MPGN における EPLIN の発現変化とその機能解析

##### (i) メサンギウム増殖性腎炎モデルにおける EPLIN の発現変化

成体ラット腎およびヒト健常腎では EPLIN はメサンギウム細胞に発現した(Figure7)。免疫電顕での解析により EPLIN はこの細胞の細胞突起先端に局在した(Figure8)。

##### (ii) MPGN における EPLIN の発現変化

MPGN においてメサンギウム増殖が見られる部位で EPLIN の発現が低下した(Figure9)。同様の変化はメサンギウム増殖を来す IgA 腎症においても認められた。

##### (iii) EPLIN は paxillin と結合し、メサンギウム細胞の遊走能を制御する

EPLIN が接着斑に局在することから

接着斑蛋白との相互作用について検討したところ、paxillin との結合が確認された (Figure10)。また EPLIN の発現変化がメサンギウム細胞に及ぼす影響を調べるため培養メサンギウム細胞におけるノックダウン実験を行った。その結果、EPLIN の発現低下はメサンギウム細胞の PDGF 依存的な遊走能を増強させることが明らかになった (Figure11)。

#### D. 考察

巣状糸球体硬化症の原因について、一部の症例で遺伝的な背景が明らかになりつつあるが、遺伝子異常を含めた明確な原因を認める患者はごく一部であり、大多数の患者の病因は不明である。本研究ではまず糸球体硬化症に特異的な糸球体上皮細胞の変化として MYH9 の発現減弱を見いだした。糸球体硬化症の原因は患者血清中の何らかの因子が糸球体上皮細胞に作用する結果だと考えられており、特に上皮細胞の形態が起こる原因はきわめて本質的な問題である。糸球体硬化症と微小変化型ネフローゼ症候群はいずれも糸球体上皮細胞の足突起の著明な癒合が認められるが、その二つの疾患の可逆性の違いが何に由来するのかは不明である。今回の検討により微小変化型では一部を除き MYH9 の染色に変化が見られないのに対して、巣状糸球体硬化症症例ではその多くの症例で染色性に変化が見られることから、MYH9 が病態の不可逆性と何らかの関係があることも示唆される。今後 MYH9 が巣状糸球体硬化症のマーカーとなりうるかどうか、様々な病期におけるより多くの症例での検討を予定して

いる。

また MPGN というメサンギウムを病態の主体とするネフローゼ症候群においてはメサンギウム細胞における EPLIN の発現変化が見られること、またこの変化がメサンギウム細胞の遊走能を増加させることから、本疾患の背景にはメサンギウム細胞の細胞骨格の変化があることが明らかになった。今後、メサンギウム領域への免疫複合体の沈着など、ネフローゼ症候群で見られる変化が直接メサンギウム細胞、特にその細胞骨格を制御し、病態発生に関与する可能性を検討する予定である。

#### E. 結論

ネフローゼ症候群発症において糸球体における細胞骨格系の制御が重要なターゲットであることが示唆された。

#### 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>

- 1) Takahashi K, Makita N, Manaka K, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Takubo N, Iida A, Ueda N, Hashimoto M, Fujita T, Igarashi T, Sekine T, Iiri T: V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlights protean agonism of V2R

- antagonists. *J Biol Chem* 287: 2099-2106, 2012
- 2) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol*. 16: 180-182, 2012
- 3) Kajiho Y, Harita Y, Kurihara H, Horita S, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sugawara N, Miura K, Sekine T, Hattori S, Hattori M, Igarashi T. SIRP  $\alpha$  interacts with nephrin at the podocyte slit diaphragm: *FEBS J*. 279:3010-21, 2012
- 4) Ashida A, Fujieda M, Ohta K, Nakakura H, Matsumura H, Morita T, Igarashi T, Tamai H: Clinical characteristics of obstructive uropathy associated with rotavirus gastroenteritis in Japan. *Clin Nephrol* 77: 49-54, 2012
- 5) Devuyst O, Igarashi T: Renal Fanconi syndrome, Dent's disease and Bartter's syndrome. pp 553-568, Edited by Thakker RV, Whyte MP, Eisman JA, Igarashi T, Elsevier, Amsterdam, 2012
- 6) Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, Hattori M, Harita Y, Tsurumi H, Kajiho Y, Sawada Y, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T. Podocyte expression of nonmuscle myosin heavy chain-IIA decreases in idiopathic nephrotic syndrome, especially in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 28:2993-3003, 2013
- 7) Isojima T, Harita Y, Furuyama M, Sugawara N, Ishizuka K, Horita S, Kajiho Y, Miura K, Igarashi T, Hattori M, Kitanaka S. LMX1B mutation with residual transcriptional activity as a cause of isolated glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep 15.
- 8) Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, Tajima A, Ishihara M, Hisano M, Murai M, Igarashi T. Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 28:2123-30, 2013
- 9) Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T. EPLIN modulates PDGF-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney Int*. in press
- <和文>
- 1) 五十嵐隆: 小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第6版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
- 2) 五十嵐隆: 特発性尿細管性たんぱく尿症 (Dent 病)、腎臓症候群 (第二版) 上、日本臨床 (部冊) 新領域別症候群シリーズ 17:856-859, 2012
- 3) 五十嵐隆: 遺伝性腎尿路疾患の原因遺伝子リスト 最新版、小児内科 44: 324-327, 2012
- 4) 木村健次郎、柴垣有吾、五十嵐隆: 酸塩基平衡の臨床上の諸問題: 代謝性アシドーシスに焦点を当てて、

- Nephrology Frontier 11:14-20, 2012
- 5) 芦田明、山本大助、白数明彦、中倉兵庫、松村英樹、関根孝司、五十嵐隆、玉井浩：コンピュータを用いた分子構造解析による Dent 病における ClC-5 蛋白の機能予測、発達腎研究会誌 20:10-12, 2012
  - 6) 野津寛大、貝藤裕史、飯島一誠、五十嵐隆：遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 (Salt-losing tubulopathy) の分子病態：Bartter 症候群、Gitelman 症候群における統一疾患名の提唱、Annual Review 腎臓 2012, pp178-186, 中外医学社、東京、2012
  - 7) 五十嵐隆：デント病、今日の小児治療指針 第 15 版、pp587-588、医学書院、東京、2012
  - 8) 五十嵐隆：小児腎疾患診療のポイント、腎臓内科レジデントマニュアル 改訂第 6 版、pp449-471、診断と治療社、東京、2012
  - 9) 五十嵐隆：Fanconi 症候群、Dent 病および他の近位尿細管疾患、カラー版内科学、pp1526-1528、西村書店、東京、2012
  - 10) 五十嵐隆：小児の輸液：安全で確実な輸液のしかた、いざというとき必ず役立つ小児診療のこつ改訂版、pp35-44、羊土社、東京、2012
  - 11) 五十嵐隆：腎尿細管性アシドーシス、日本臨床 新領域別症候群シリーズ No20 先天代謝異常症候群(第二版) 下：793-797, 2012
  - 12) 五十嵐隆：ファンコーニ症候群、日本臨床 新領域別症候群シリーズ No20 先天代謝異常症候群(第二版) 下：798-802, 2012
  - 13) 細谷龍男、金井吉克、五十嵐隆、内田信一：トランスポーター異常による腎疾患、Nephrology Frontier 12: 140-149, 2013
  - 14) 五十嵐隆：水・電解質・酸塩基平衡を理解するための基本概念、小児内科 45: 1528-1532, 2013
  - 15) 五十嵐隆：腎尿細管性アシドーシス、先天代謝異常ハンドブック、p330-331、遠藤文夫総編集、中山書店、東京、2013
  - 16) 五十嵐隆：遺伝性腎疾患の原因遺伝子一覧、臨床腎臓内科学、p715-718、安田隆、平和伸仁、小山雄太編集、南山堂、東京、2013
  - 17) 張田豊：病原性大腸菌による HUS の治療、腎疾患治療のエビデンス 第 2 版 168-171, 2012
  - 18) 張田豊：ADH 不適切分泌症候群 (SIADH) 小児内科 44(増刊号):118-119, 2012
  - 19) 張田豊：上皮細胞極性が制御する糸球体濾過バリアー Annual Review 腎臓 2012: 113-118, 2012
  - 20) 張田豊：糸球体濾過障壁の分子構造と蛋白尿の発症機序 小児腎臓病学: 197-200, 2012
  - 21) 張田豊：プロテオミクススリット膜リン酸化シグナルの解析 腎と透析 72: 221-226, 2012
  - 22) 張田豊：スリット膜のシグナル伝達と蛋白尿 腎と透析 72: 799-802, 2012
  - 23) 張田豊：発症メカニズム 糸球体蛋白—糸球体上皮細胞とその関連蛋白 小児内科 44: 174-177, 2012

- 24) 張田豊: 先天性ネフローゼ症候群/遺伝性巣状糸球体硬化症 小児内科 45: 1079-1081, 2013
- 25) 張田豊: 尿中電解質測定的重要性小児内科 45: 1741-1743, 2013
2. 学会発表
- 1) Tsurumi H, Harita Y, Miura K, and Igarashi T. Epithelial Protein Lost in Neoplasm (EPLIN) Regulates Actin Dynamics and Motility of Glomerular Mesangial Cells. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Boston, USA April28- May1, 2012
- 2) Kajiho Y, Harita Y, Tsurumi H, Miura K, Hattori M, and Igarashi T. Composition of slit diaphragm complex in congenital nephritic syndrome. 8<sup>th</sup> congress of Asian Society of Pediatric Research, Seoul, Korea, May17-19, 2012
- 3) Tsurumi H, Harita Y, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Hattori M, Igarashi T. Epithelial protein lost in neoplasm (EPLIN) regulates actin dynamics and motility of glomerular mesangial cells. 8<sup>th</sup> congress of Asian Society of Pediatric Research, Seoul, Korea, May17-19, 2012
- 4) Tsurumi H, Harita Y, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Hattori M, Igarashi T. Epithelial protein lost in neoplasm (EPLIN) interacts with paxillin and regulates mesangial migration. ASN Kidney Week, San Diego USA, 2012
- 5) Ishizuka K, Harita Y, Tatsuo A, Nishiyama K, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Yamaguchi Y, Hattori M. Morphological Change of Podocytes 1 Hour after Exposure to Serum of Recipients with Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation. ASN Kidney Week, Atlanta USA, 2013
- 6) Harita Y, Ishizuka K, Tangeo A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Goto Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M. High serum soluble urokinase receptor (suPAR) is not the leading cause of FSGS: Circulating suPAR during post-transplant recurrence of FSGS. International Congress of Pediatrics. Melbourne, Austraria, 2013
- 7) Ishizuka K, Harita Y, Kajiho Y, Tsurumi H, Tatsuo A, Nishiyama K, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Yamaguchi Y and Hattori M. Sequential events in posttransplant graft associated with recurrence of focal segmental glomerulosclerosis. ERA-EDTA 50<sup>th</sup> congress, Istanbul, May18-21, 2013
- 8) 張田豊、石塚喜代伸: 特別企画 FSGS の移植後再発のメカニズム 第 47 回小児腎臓病学会, 2012 年 6 月 29-30 日, 東京
- 9) 張田豊: 蛋白尿の発症機序(シンポジウム) 第 115 回小児科学会学術講演会 博多、2012 年 4 月 21 日
- 10) 張田豊: スリット膜リン酸化シグナルの役割(シンポジウム) 第 55 回日本腎臓学会 2012 年 6 月 1-3 日、横浜
- 11) 梶保祐子、張田豊、鶴見晴子、三浦健一郎、五十嵐隆: 先天性ネフローゼ症

- 候群におけるスリット膜複合体形成  
第55回日本腎臓学会 2012年6月1-3日、横浜
- 12) 鶴見晴子、張田豊、栗原秀剛、神田祥一郎、三浦健一郎、関根孝司、五十嵐隆：EPLIN(Epithelial protein lost in neoplasm)はアクチン細胞骨格を介してメサンギウム細胞の運動性を制御する 第55回日本腎臓学会 2012年6月1-3日、横浜
- 13) 鶴見晴子、張田豊、栗原秀剛、神田祥一郎、三浦健一郎、梶保祐子、関根孝司、服部成介、服部元史、五十嵐隆：メサンギウム細胞の運動性を制御するメカニズム—アクチン結合蛋白質EPLIN(Epithelial protein lost in neoplasm)の役割— 第47回 小児腎臓病学会, 2012年6月29-30日, 東京
- 14) 高木美奈子、三浦健一郎、沼倉周彦、藤野修平、鶴見晴子、磯島豪、早坂清、五十嵐隆、張田豊、北中幸子 先天性腎性尿崩症患者2例における新規Vasopressin2型受容体遺伝子変異と機能解析 第116回日本小児科学会, 2013年4月19-21日, 広島
- 15) 張田豊、石塚喜世伸、種五淳史、鶴見晴子、三浦健一郎、浅野達雄、西山慶、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、五十嵐隆、服部元史：suPAR(soluble form of urokinase receptor)はFSGSの原因か？ 第48回 小児腎臓病学会, 2013年6月28-29日, 徳島
- 16) 石塚喜世伸、張田豊、梶保祐子、鶴見晴子、浅野達雄、西山慶、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、山口裕、五十嵐隆、服部元史：FSGS 移植後再発患者における糸球体上皮細胞形態変化の組織学的検討第48回 小児腎臓病学会, 2013年6月28-29日, 徳島
- 17) 張田豊：スリット膜と蛋白尿のmolecular biology 第56回 日本腎臓学会, 2013年5月10-12日, 東京
- 18) 張田豊、石塚喜世伸、種五淳史、鶴見晴子、三浦健一郎、浅野達雄、西山慶、菅原典子、近本裕子、秋岡祐子、五十嵐隆、服部元史：suPARはFSGSの原因か？ 第56回 日本腎臓学会, 2013年5月10-12日, 東京
- 19) 張田豊：糸球体上皮細胞スリット膜のダイナミクス—蛋白尿の際に何が起きているのか？— 東京腎生理集談会 2013年11月30日, 東京
- 20) 張田豊：孤発性腎症の原因としてのLMX1B変異 関東腎研究会 2013年6月27日, 東京

Figure 1

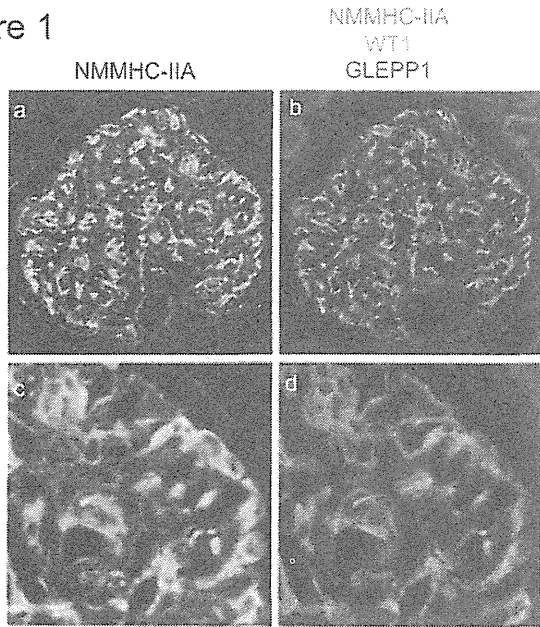


Figure 3

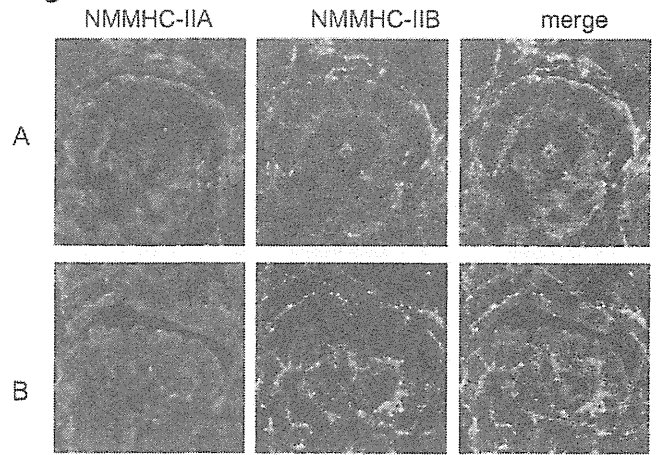


Figure 2

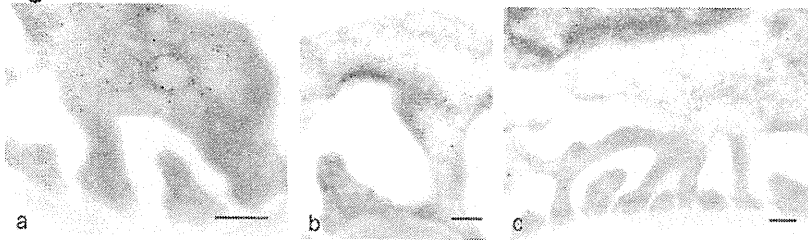


Figure 4

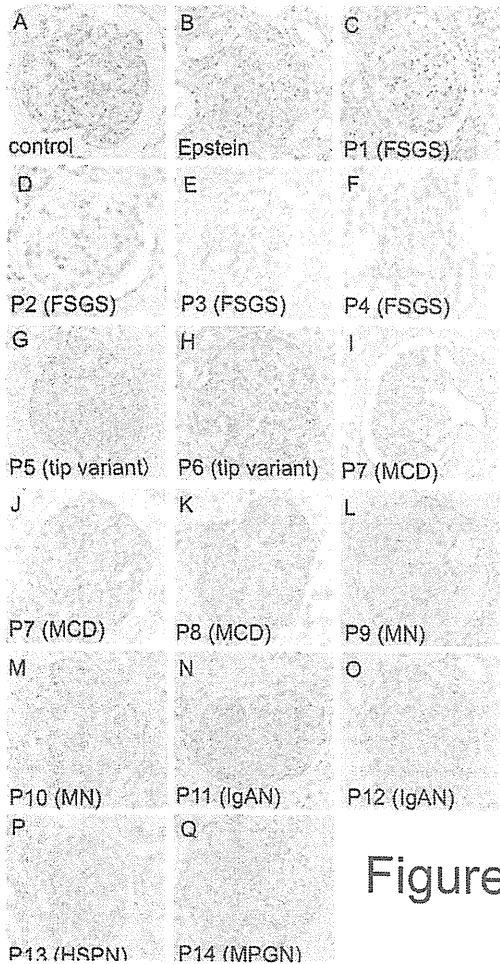
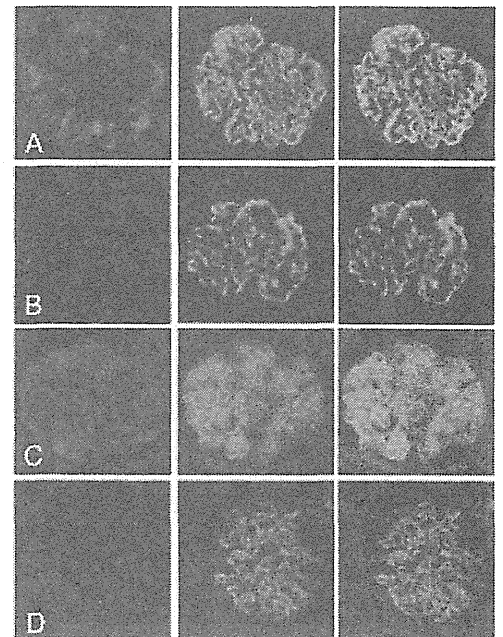


Figure 6

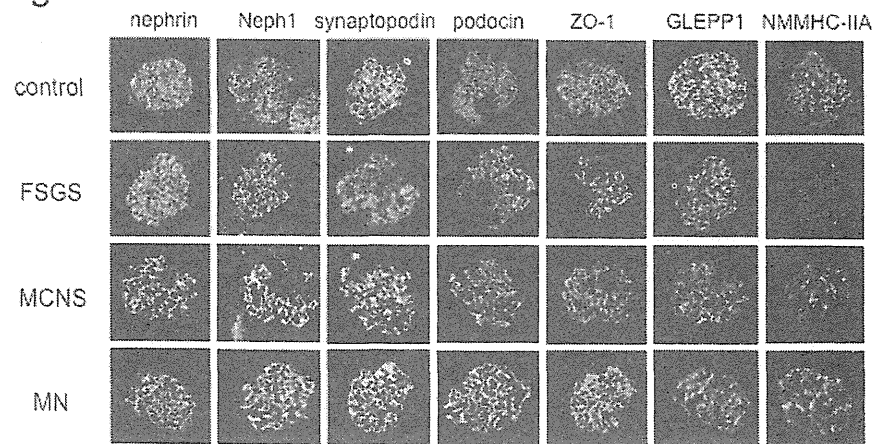


Figure 5





平成 24-25 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（H23-臨研推-一般-005）」  
分担研究報告書

ステロイド感受性ネフローゼにおける副腎皮質ステロイドの成人期での合併症と移行医療

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター副院長  
研究協力者 坂井 智行 東京都立小児総合医療センター腎臓内科医員

研究要旨

1. 副腎皮質ステロイドの副作用として、小児期では特に成長障害や骨粗鬆症が問題である。しかし副腎皮質ステロイドが小児特発性ネフローゼ患児に長期的に与える影響について報告は少ない。このためネフローゼ患児の身長と骨密度の関連を調査し、副腎皮質ステロイドによる副作用の長期的予後を検討した。

1995 年 1 月から 2011 年 1 月の間に発症した小児特発性ネフローゼ症候群患者のうち、当院の治療既往があり、DXA(Dual energy X-ray Absorption)法による骨密度検査歴のある患者を対象とした。対象者の最も古い DXA 検査時と最終 DXA 検査時の身長の標準偏差値(height SDS)と DXA の標準偏差値(dxasDS)を調査した。また DXA 検査間の再発回数、副腎皮質ステロイド長期漸減投与歴、最終観察時のネフローゼ症候群の病型が、各々の値に与える影響を分散分析により解析した。

期間中ネフローゼ症候群を発症した 279 人のうち、対象となる 135 人（男性 102 人）の情報を収集した。そのうち最終観察日に 18 歳以上であった対象者は 22 人であった。初発時年齢と最終 DXA 検査時年齢の中央値はそれぞれ 5.5 歳、12.5 歳であった。全年齢および最終観察日に 18 歳以上の群の dxasDS はいずれも heightSDS に比し有意に低値であった。全体分布でも dxasDS は heightSDS に比し低い傾向であった。再発と副腎皮質ステロイド長期使用の既往は dxasDS と heightSDS の両値を低下させる傾向があった。ネフローゼの病型、発症年齢、再発回数は dxasDS と heightSDS の差には有意な影響は与えなかったが、全ての推定値で dxasDS をより下げる傾向を示していた。

今回の研究により、ネフローゼ再発と副腎皮質ステロイドの長期漸減投与は身長だけではなく骨密度への影響も強いことが示された。また dxasDS と heightSDS は 1 回の再発でも有意に低下し、最終身長の heightSDS と比べ有意に低いことから、将来的な病的骨密度低下が危惧される。

小児特発性ネフローゼ症候群の管理には、成人後の骨密度の維持も考えた長期間の治療戦略が求められる。ネフローゼ症候群の初発時治療終了後、早期に免疫抑制療法介入をおこなうことで寛解を維持し、再発時に使用せざるをえない副腎皮質ステロイドの使用を避け、骨密度の低下を防ぐことができる可能性がある。

2. 小児の成人診療科への移行医療は近年注目されている重要な課題である。ステロイド感受性ネフローゼ症候群(SSNS)においてはステロイドの使用法の変化は移行医療を考えるに当たり、大きな問題である。そこで移行期の治療法の変化や課題を明らかにするために、日本小児腎臓病学会の評議員 57 施設にアンケート調査を行い、50 施設(87.5%)から回答を得た。

約 1/3 の施設は小児腎臓医は転院(転科)しないでそのまま見ていた。また約半数は成人になっってから(20 歳以上)で転院(転科)していた。思春期以降に使用するステロイドの使用法は様々であったが、74%は早期に隔日にする小児の使用法に近い方法を選択してい

た。72%の小児腎臓医はステロイドの使用法の違いを患者に伝えていた。しかし、26%は伝えていなかった。また約3分の2は内科医と事前に話し合うことをしていなかった。SSNSの移行プログラムはすべての施設で無かったが、移行コーディネータは2施設に見られた。

以上から日本における移行プログラムは必要であるが、SSNSにおける治療法の違いは移行のための障壁になると考えられた。この相違については今後議論が必要である。

## A. 目的

### 1. 小児特発性ネフローゼ症候群患児における副腎皮質ステロイドが身長と骨密度に与える影響

副腎皮質ステロイドの副作用として、小児期では特に成長障害や骨粗鬆症が問題である。しかし副腎皮質ステロイドが小児特発性ネフローゼ患児に長期的に与える影響について報告は少ない。このためNS患児の身長とDXA(Dual-energy X-ray Absorption)法による骨密度の関連を調査し、副腎皮質ステロイドによる副作用の長期的予後を検討した。

### 2. 小児腎臓専門医のステロイド感受性ネフローゼ症候群の移行医療における課題

小児の腎臓病に於いても小児の医療ケアから成人の医療ケアに移行する事は2010年に国際腎臓学会と国際小児腎臓学会でも声明が出される(Pediatr Nephrol. 2011;26:1753-7.)など、現在重要な医療課題の一つである。そのためには小児期に於いて十分な自立・自律支援を含む移行プログラムを立ち上げる事は重要である。しかしSSNSにおいては移行プログラムの報告はない。特に治療法の違いが障害になる可能性があるが、これについての検討はない。そこで小児腎臓病学会の評議員からアンケート調査をし、その実態を調べた。

## B. 方法

1. 1995年1月から2011年1月の間にネフローゼ症候群を発症した患者のうち、当院での治療既往があり、DXAの検査歴(6歳以降)のある患者を対象とした。対象者の最も古いDXA検査時と最終DXA検査時の身長の標準偏差値(height SDS)とDXAの標準偏差値(height SDS)を調査した。ま

たDXA検査間の再発回数、副腎皮質ステロイド長期漸減投与歴、最終観察時のネフローゼ症候群の病型が、各々の値に与える影響を分散分析により解析した。DXA検査は、HOLOGIC社QDR4500Aを用いて実施し、また日本人小児のDXAの基準値(6歳以降)は、西山らの報告(日児誌1999)を用いた。

2. 2010年5月に小児腎臓病を管理している57施設にアンケート調査を行い、50施設(87.7%)から回答を得た。質問内容は以下の通りである。

#### 1. 移行させる時期

- 1) 15-20歳で移行させる
- 2) 20歳以降で移行させる。
- 3) 原則小児科で見る

#### 2. ステロイドの使用法

1) 思春期をすぎたら成人と同様な使用方法に変える

2) 思春期をすぎたら連日投与を40mg以下にして後はすぐに隔日にする

3) 思春期を過ぎてもISKDCに準じる

#### 3. 内科へ移行時の内科医師との事前の協議

1) 内科の先生と事前に治療法について話し合う

①小児に近い使用方法をお願いする

②違いがあるのはやむを得ない事をお互いに了解する

2) ただ紹介して話し合いはしない

#### 4. 患者へのインフォームドコンセント

1) 患者には使用法の違いを納得させる

2) ただ紹介するだけで特に話さない

#### 5. 移行プログラムをお持ちで、思春期早期から移行について教えている施設

1) 無し

2) 有り

#### 6. 看護師やソーシャルワーカーなどの移行コーディネーターがいる施設

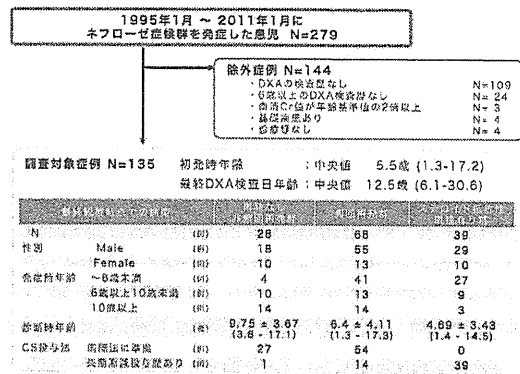
- 1) 無し
- 2) 有り

このうち原則小児科で見る施設 (NT 群) とその他の施設 (T 群) でその他の回答を比較した。方法はカイ 2 乗検定 (Pearson 法) で検定した。

### C. 結果

1. 期間中ネフローゼ症候群を発症した 279 人のうち、対象となる 135 人(男性 102 人) に関して情報を収集した。(図 1) そのうち最終観察日に 18 歳以上であった対象者は 22 人であった。初発時年齢は中央値 5.5 歳(1.3-17.2)、最終 DXA 検査時年齢の中央値は 12.5 歳(6.1-30.6)であった。最終観察時のネフローゼ症候群の病型は無再発 18 人、非頻回再発 10 人、頻回再発 68 人、副腎皮質ステロイド抵抗性の既往 39 人であった。

図 1



全年齢および最終観察日に 18 歳以上の群の dxaSDS はそれぞれ中央値 -1.5(-5.2 ~ 1.7)、-1.3(-4.2 ~ 1.2)であった。(図 2) heightSDS はそれぞれ中央値 -0.1(-3.6 ~ 2.4)、0.3(-3.6 ~ 2.4)であった。(図 3) いずれも heightSDS に比し有意に低値であった。(P 値 0.001、0.0017)

図 2

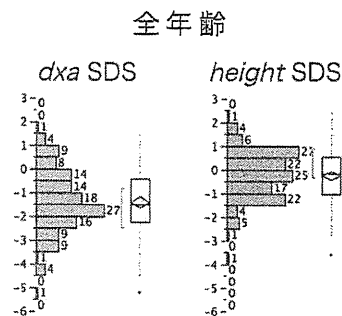
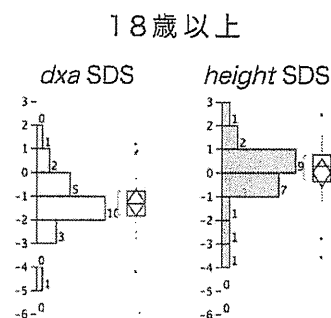
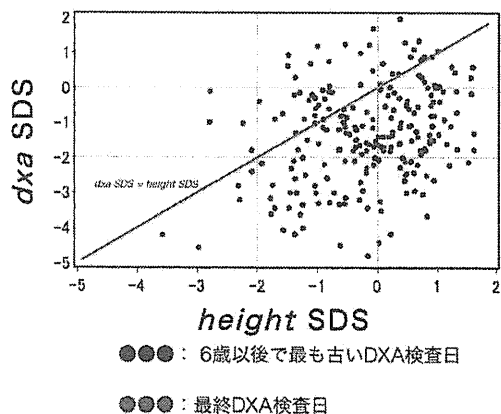


図 3



全体分布でも dxaSDS は heightSDS に比し低い傾向であった。(図 4)

図 4



再発と副腎皮質ステロイド長期使用の既往は dxaSDS と heightSDS の両値を低下させる傾向があった。(図 5, 図 6) dxaSDS と heightSDS の差にはネフローゼの病型、発症年齢、再発回数は有意な影響を与えなかったが、全ての推定値で dxaSDS をより下げる傾向を示していた。最終観察時点のネフローゼの病型は両値に影響を与えなかった。

図 5

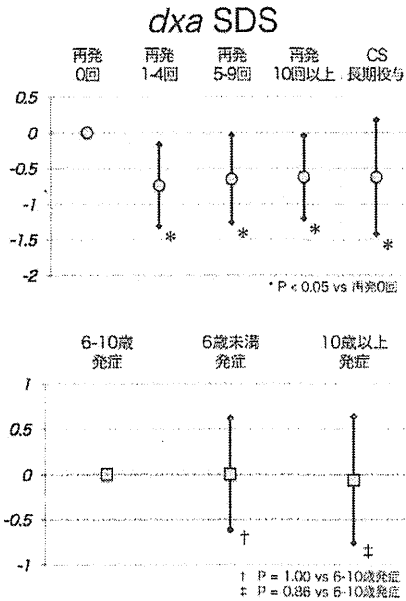
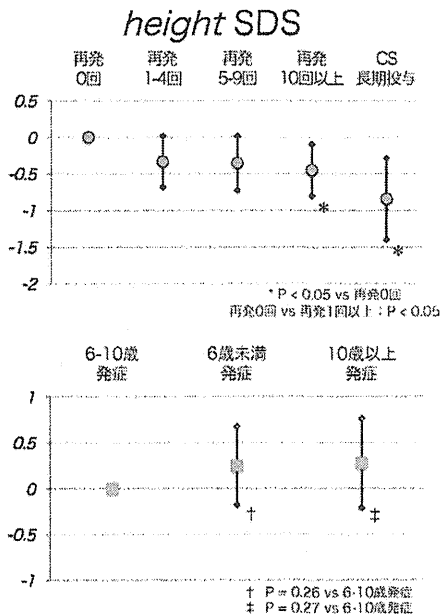


図 6



2. 約 3 分の 1 は小児科で見続けていた。また約半分は 20 歳以上で転院させていた。思春期以降のステロイド量は様々で一定の標準量は見られなかった。しかし、70%以上の小児腎臓医は短期間の連日投与を行っていた。成人量の使用は NT 群 (18 例中 2 例, 11.1%) T 群(32 例中 13 例 40.6%) (p < 0.05) (表)。

T 群ではほとんどの小児腎臓医 (87.5%)は内科と使用法が異なる事は患者に伝えていたが、約 3 分の 2 は違いを内科医と話し合う事はしていなかった。

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の移行プログラムはすべての施設は持っていなかった。また移行コーディネーターは 2 施設のみ (看護師 1、チャイルドライフスペシャリスト 1) にしかいなかった。

表 アンケート結果

項目	数	NT 群 (n=18)	T 群 (n=32)
転院年齢 <sup>1)</sup>			
a) 15-20 歳	12 (24%)		
b) 20 歳以上	26 (52%)		
c) 転院しない	18 (36%)		
d) その他	1 (2%)		
ステロイド量 <sup>2)</sup>			
a) 成人量*	15 (30%)	2 (11.1%)	13 (40.6%)
b) 40 mg 連日 蛋白陰性後隔日	23 (46%)	8 (44.4%)	15 (46.9%)
c) ISKDC 法	14 (28%)	7 (38.9%)	7 (21.9%)
d) その他	2 (4%)	1 (5.6%)	1 (3.1%)
内科医と話し合う <sup>3)</sup>			
a-1) 小児量の使用	3 (6%)	2 (11.1%)	1 (3.1%)
a-2) 異なった量の使用	18 (36%)	6 (33.3%)	12 (37.5%)

b) 話し合 わない	33 (66%)	12 (66.7%)	21 (65.6%)
c) その他	1 (2%)	1(5.6%)	0 (0.0%)
患者に使用 量が異なる事 を伝える <sup>4)</sup>			
a) はい**	36 (72%)	8 (44.4%)	28 (87.5%)
b) いいえ **	13 (26%)	9 (50.0%)	4 (12.5%)
c) その他	2 (4%)	2 (11.1%)	0 (0.0%)
移行プロ グラム			
a) 有り	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
b) 無し	50 (100%)	18 (100%)	32 (100%)
移行コー ディネー タ			
a) 有り	2 (4%)	1(5.6%)	1 (3.1%)
b) なし	48 (96%)	17 (94.4%)	31 (96.9%)

NT: 原則小児科; T: 転院, \* p <0.05: NT vs. T, \*\* p <0.01: NT vs. T

1) 7 施設は重複回答 2 or 3 (a+b:1, b+c:5, a+b+c:1)

2) 4 施設は重複回答 2 (a+b:2, b+c:2)

3) 5 施設は重複回答 2 (a-1+c:1, a-2+b:4)

#### D. 考察

1. 今回の検討では、副腎皮質ステロイドによる治療前の検査結果がなく、検査時期も

一定ではないため、治療が heightSDS より dxaSDS に与える影響を検定できなかった。また dxaSDS が heightSDS よりも強い影響を受け、低くなる傾向であったが、精度が高い推定には多くの症例数が必要であるため、今回は実施できなかった。骨粗鬆症に対する治療(ビタミン D やビタミン K)は dxaSDS を上昇させる傾向にあったが、対象患者が均質ではなく、交絡因子が多く解釈が困難であった。骨粗鬆症に対する治療の有効性を検討するためには介入試験が必要と考えられた。

今回の研究により、ネフローゼ再発と副腎皮質ステロイドの長期漸減投与は身長だけではなく骨密度への影響も強いことが示された。また dxaSDS と heightSDS は1回の再発でも有意に低下し、最終身長の heightSDS と比べ有意に低いことから、将来的な病的骨密度低下が危惧されるためネフローゼ管理中には骨密度検査を行う必要があると考えられた。

2. 日本でも近年移行プログラムを伴った移行医療の重要性は考えられるようになってきた。移行には十分な準備された移行プログラムを持つ必要がある。

しかし、SSNS の移行プログラムを考えると大きな課題に直面する。30-40%の SSNS は成人に成っても再発し、頻回再発型 NS の日本における寛解は成人に成っても 27%しかいない。一方成人と小児の SSNS に関する治療は KDIGO の国際的ガイドラインや日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会のガイドラインもかなり異なっている。小児では連日投与後 3 日間蛋白陰性で隔日投与とするが、成人では連日でゆっくり減量する使用法が一般的である。この場合小児では 10-14 日の連日投与で行うが、成人では 6 ヶ月から 2 年かけて連日で減量する。またステロイドの減量、中止を目指して、免疫抑制薬を使用する頻回再発の定義が小児では明確であるが、成人では不明確である。これらは小児科医にとってステロ

イドの副作用が心配になるため、転院・転科しない原因となっている可能性がある。

一方今回の調査時点（2010年）で移行プログラムや移行コーディネータの不備が小児腎臓の分野では明らかである。欧米では2004年の報告では約3分の1に移行コーディネータを伴う移行プログラムがあり、多くの報告では移行プログラムの必要性と難しさを述べている。

今後成人に成って健全な生活（就職、教育、結婚を含む）を営むためには早期から移行プログラムを行う必要がある。また成人医療と小児医療の違いを説明し、内科に転院、転科しても問題を起ささないようにする必要がある。しかし、小児と成人の治療の違いは今後小児腎臓医と内科の腎臓医で十分話し合っておかないと移行に当たって大きな障壁となると考えられる。

#### E. 結論

1. 小児特発性ネフローゼ症候群の管理には、成人後の骨密度の維持も考えた長期間の治療戦略が求められる。ネフローゼ症候群の初発時治療終了後、早期に免疫抑制療法の介入をおこなうことで寛解を維持し、再発時に使用せざるをえない副腎皮質ステロイドの使用を避け、骨密度の低下を防ぐことができる可能性がある。

2. 移行プログラムは日本においても必要である。しかし、SSNSにおいては小児と成人の治療法が異なっており、これが移行の障害となっている可能性がある。今後検討が必要と思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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* 2012; 27: 375-384

Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A

Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2013 Feb 6; 2. [Epub ahead of print]

Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 872-876

Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17: 877-881

Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 2013; 17:99-105

Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*, 2013. 2. [Epub ahead of print]

Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K,

Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N. Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome.

Clin J Am Soc Nephrol. 2013; 8: 756-762

Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis.

Pediatr Nephrol. 2013; 28:765-771

Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 2345-2355

Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. Pediatr Int. 2013; 55: 644-646

Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K.. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. Clin Exp Nephrol. 2014 Feb 2.

[Epub ahead of print] DOI

10.1007/s10157-014-0941-x

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. 日本小児腎不全学会雑誌 2012; 32: 75-76

3. 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. 日小児腎不全会誌. 2012; 32: 77

4. 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. 日小児腎不全会誌. 2012; 32: 305

5. 濱田陸, 幡谷浩史, 山田剛志, 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炎菌調査ならびにempiric therapyの再考. 日小児PDHD研究会誌. 2012; 24: 19-22

本田雅敬, 他

小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V降圧薬. 「循環器病の診療と治療に関するガイドライン 2012.」 2013; 167-188

本田雅敬. 小児CKD患者のCKD患者の移行医療. 日小児腎不全会誌. 2013; 33: 5-9

本田雅敬. 学校検尿システム堅持に向けて学校保健との関連から. 小児科臨床. 2013; 66(4): 797-804

石倉健司, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 濱崎祐子, 田中亮二郎, 中西浩一, 本田雅敬. 小児保存期CKD患者の末期腎不全への進行の解明: 小児CKD患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明のための調査研究の結果. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 82

濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮二郎, 中西浩一. 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態(2011年度調査の結果). 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 92

板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 坂井幸子, 青木裕次郎, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 坂井智行, 宍戸清一郎.

腹膜透析管理されていた患児における生体腎移植後の体重変化の検討. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 93-95



寺野千香子, 坂井智行, 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 原田涼子, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 笠原群. 生固有腎機能維持を目的に先行的肝移植を行った原発性高尿酸尿症の10歳女兒. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 159-161

服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 永井明, 芦田明, 五十嵐徹, 伊丹儀友, 上田善彦, 太田敏之, 後藤芳充, 里村憲一, 平松美佐子, 伊藤秀一, 上村治, 佐々木聡, 波多江健, 幡谷浩史, 藤枝幹也, 吉村仁志, 秋岡祐子, 石倉健司, 濱崎祐子, 大橋靖雄, 本田雅敬

2006年～2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告. 日小児腎誌, 2013, 26(2): 154-164

山縣邦弘, 八木澤隆, 中井滋, 中山昌明, 今井圓裕, 服部元史, 五十嵐徹, 石村栄治, 井関邦敏, 伊丹儀友, 乳原善文, 笠井健司, 木全直樹, 剣持敬, 佐古まゆみ, 杉山齊, 鈴木洋通, 田邊一成, 椿原美治, 西慎一, 樋之津史郎, 平松信, 古菌勉, 望月隆弘, 湯沢賢治, 横山仁, 秋葉隆, 高原史郎, 吉村了勇, 本田雅敬, 松尾清一, 秋澤忠男, 日本透析医学会腎不全総合対策委員会. わが国の end stage kidney disease(ESKD)の現況  
移植, 2013; 28: 225-235

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 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

（研究代表者 吉川徳茂 和歌山県立医科大学小児科教授）

「小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群トランジション症例の現状と問題点」

分担研究者 飯島一誠

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授

研究要旨

我々は、神戸大学医学部附属病院において外来加療を継続している、初診時15歳未満でかつ最終観察時18歳以上の小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群トランジション症例20名を対象とし、その現状と問題点を後方視的に検討した。発症時年齢、観察期間の中央値はそれぞれ4歳、18.8年であった。経過中に全例が頻回再発型を呈し免疫抑制剤を使用していた。中でもシクロスポリンは80%で使用され、最も高率であった。シクロスポリンによる慢性腎毒性は40%に認めたが不可逆性病変がみられた症例はなく、シクロスポリンは腎生検による定期的な腎毒性評価と休薬期間確保によって安全に長期投与を行いうることが示された。直近1年の状況では55%が寛解を維持していたが無投薬は15%のみで、多くが成人期にも寛解維持目的に免疫抑制剤を必要としていた。また小児慢性特定疾患治療研究事業の非適用年齢に達すると免疫抑制剤の使用が経済的に困難となり、ステロイドによる代替療法を選択する例が少なくなことも示された。トランジション症例の管理には医療費助成拡充をはじめとした社会的側面からのアプローチも非常に重要である。

2013年に日本小児腎臓病学会によって作成された小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2013では、上記の問題点も含む移行医療についても記載されていることを付記する。

【研究協力者】

石森真吾

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども急性疾患学部門特命助教

貝藤裕史

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門特命助教

A. 研究目的

小児特発性ネフローゼ症候群の約90%は腎予後良好なステロイド感受性ネフローゼ症候群であり、約90%は成人までに治癒すると考えられてきた。しかし、近年の欧米からの報告によると、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群のトランジション率は

30-40%で、これまで考えられてきた以上に高率であることが明らかとなった。つまり罹病期間の長期化に伴った有害事象や、経済的負担をはじめとする社会的側面に問題を有するステロイド感受性ネフローゼ症候群患者が少なからず存在することが予測されるが、これらに関する報告は世界的にみてもほとんどない。そこで今回我々は、トランジションした小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群症例の現状とその問題点について後方視的に検討した。

## B. 研究方法

2011年1月1日の時点で神戸大学医学部附属病院小児科において外来加療を継続している、初診時15歳未満かつ最終観察時18歳以上のステロイド感受性ネフローゼ症候群患者20名を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討した。

頻回再発型およびステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制剤治療はシクロスポリン (CyA)、シクロホスファミド (CPM)、ミゾリビン (MZR) のいずれかを使用した。1995年以前はMZRがネフローゼ症候群に対して適応取得されておらず、CyA、CPMのいずれかを使用した。

## C. 結果

### 1) 患者背景

男女比は10:10で、発症時年齢は4歳(1-14歳)、最終観察時の年齢は23.5歳(18.5-43.2歳)で、観察期間は18.8

年(6-40.2年)であった(いずれも中央値)。SSNS発症から腎生検までの期間の中央値は1.1年(0.1-13.1年)で、それぞれの病理組織像は微小変化型が19名、1名が巣状分節性糸球体硬化症であった。経過中ステロイド依存性を呈したものが2名で、全例が頻回再発型の定義を満たした。推定糸球体濾過率 (eGFR) の中央値は121.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (85.0-163.5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) であり、腎機能障害を有する症例は認めなかった。

全例で経過中にPSL以外の免疫抑制剤使用歴があり、その内訳はCyAが80%、MZRが70%、CPMが50%であった(いずれも延べ人数)。また、CyA、CPM、MZRを使用してもステロイド依存性あるいは頻回再発型となる症例に対しては院内倫理委員会において使用の許可を得た上で、患者からの同意を取得後に保険適応外のミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブを使用した。このような症例は延べ6名であった。

### 2) 有害事象

CyAを使用してから腎生検施行間隔は2.1年(1.4-5.7年)、CyAの通算使用期間は6.7年(1.7-17年)であった(いずれも中央値)。結果、慢性腎毒性を7名(35%)に認めたが、いずれの症例もその所見は細動脈の硝子変性 (hyalinosis) のみであり、間質の線維化をきたした症例はなかった。

最終身長中央値は-0.8SDで、2名(10%)は-2.5SD以下の低身長であった。さらに高血圧を3名(15%)に、

ステロイド精神病を2名(10%)に認めた。

重篤な有害事象として1名は脳出血を合併し、急性期に片麻痺および失語を呈した。その後内科的加療により神経学的症状の改善を得、後遺障害なく日常生活へ復帰した。さらに1名は重度白内障および大腿骨頭壊死を認めた。

骨密度を定期的に測定していた11名のうち、骨密度の低下を来たしたものが5名(25%)あり、その全例でビスホスフォネートやビタミンD製剤による内服加療が行われていた。

### 3) 成人期における免疫抑制剤の使用状況および再発回数

最終観察時の年齢が、小児慢性特定疾患治療研究(小慢)事業の継続申請期限である20歳以上であるものは13名であった。このうち、21歳の時点で免疫抑制剤を継続使用しているものは9名、使用していなかったものは4名であった。後者の4名は全例19歳の時点で何らかの維持免疫抑制剤を使用していたが、4名のうち3名は病勢の安定と小慢の期限を迎えることを理由に免疫抑制剤を中止していた。中止した年齢は中央値19.7歳

(19-19.8歳)で、免疫抑制剤中止後に再発回数が増加した(平均0.0回/年→2.7回/年)。その結果、主治医は再発予防目的に免疫抑制剤の再導入を提案していたが、経済的理由からやむなく維持免疫抑制剤としてPSLの継続維持投与が選択されていた。残る1名は免疫抑制剤中止後ステロイド依

存性となり、リツキシマブ医師主導治験に参加した。

### 4) 最終観察時の病勢および維持療法と就労状況

直近1年、寛解を維持しているものは11名(55%)、非頻回に再発を認めるものは8名(40%)、現在も頻回再発型であるものは1名(5%)であった。無投薬で寛解維持できているものは3名(15%)のみであった。

最終観察時、寛解維持を目的に免疫抑制剤もしくはプレドニゾロン(PSL)を使用している15名のうち5名は、免疫抑制剤もしくはPSLの投与は中止可能と主治医に判断されていたが、再発した場合の高用量PSL内服を患者自身が強く嫌悪し、主治医と相談の上で寛解維持を目的に免疫抑制剤もしくはPSLの使用を継続していた。

免疫抑制剤の継続投与が必要と主治医に判断されている残りの10名(50%)のうち3名がPSLを継続的に内服しているが、その理由はいずれも経済的問題(他の免疫抑制剤の併用・移行は負担が高額になる)であった。

最終観察時の就労状況について聴取した。雇用形態に関わらず就労しているものは8名(40%)、無職が4名(20%)、学生が8名(40%)であった。

## D. 考察

今回の我々の検討により、罹病期間が長くなるトランジション症例では、医学的あるいは社会的に様々な問題を抱えていることが改めて明らかと