

小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量治療の再発抑制効果と安全性

後藤美和* 池田昌弘 幡谷浩史 石倉健司
濱崎祐子 本田雅敬**

Beneficial and adverse effects of high-dosage MZR therapy in the management of children with frequently relapsing nephrotic syndrome

Miwa GOTO*, Masahiro IKEDA, Hiroshi HATAYA, Kenji ISHIKURA,
Yuko HAMASAKI, and Masataka HONDA**

*Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital,

**Tokyo Metropolitan Hachioji Children's Hospital, Tokyo, Japan

要 旨

背景：頻回再発型ネフローゼ症候群における mizoribine(MZR)2~5 mg/kg/day 長期投与の安全性は以前から報告されているが、その再発抑制効果は不十分である。投与量や投与方法の変更により治療効果が改善する可能性が示唆されているが、高用量 MZR 療法の有効性及び安全性についての報告はない。今回、高用量 MZR 療法の有効性及び安全性につき検討した。

対象および方法：当院で、MZR 投与中の頻回再発型ネフローゼ症候群 13 例を対象に後方視的に検討した。(男児 9 例、女児 4 例、年齢中央値 11.7 歳、7.8~20.1 歳)

通常用量群(MZR 4~6 mg/kg/day)と高用量群(MZR 7~10 mg/kg/day, Max 400 mg)の 2 群で、MZR 開始前後 1 年間の再発回数(回/年)、prednisolone(PSL)投与量(mg/kg/day)を Wilcoxon 検定にて評価した。副作用、血中濃度(内服後 2 時間値)もともに検討した。

結果：通常用量群、高用量群間に、発症年齢、治療開始年齢、治療開始までの期間、治療前の再発回数いずれにも有意差はなかった。MZR 投与後の再発回数、PSL 投与量ともに通常用量群では有意差がなかったが、高用量群では再発回数、PSL 投与量ともに有意に減少した(再発回数：通常用量群；投与前 vs. 投与後=3.97 vs. 2.84 回/年 n. s., 高用量群；投与前 vs. 投与後=3.61 vs. 1.59 回/年, $p<0.05$, PSL 投与量：通常用量群；投与前 vs. 投与後=0.84 vs. 0.53 mg/kg/day n. s., 高用量群；投与前 vs. 投与後=0.65 vs. 0.29 mg/kg/day, $p<0.001$)。MZR 内服 2 時間後の血中濃度が $3\mu\text{g/ml}$ 以上の全例が、年間再発回数が 3 回以下であった。高尿酸血症を各群 1 例認めたが、いずれも内服薬でコントロール可能であり、他の重篤な副作用も認めなかった。

結語：小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対する MZR の高用量投与は、通常用量投与より再発回数の減少、および PSL 投与量の減量により効果的であり、かつ安全に使用できると考える。

Background : Long-term therapy of mizoribine(MZR 2~5 mg/kg/day) has been reported in the management of children with frequently relapsing nephrotic syndrome(FRNS). It had minimum adverse effects, however, MZR therapy does not sufficiently suppress the relapse of FRNS. Previous reports suggested that modification of MZR therapy with a total dosage and administration schedule may improve

the therapeutic effect. To elucidate the issue, we retrospectively evaluated the efficacy and safety of high-dose MZR therapy for children with FRNS.

Methods : The subjects comprised 13 affected children with FRNS (9 boys and 4 girls : median age of 11.7 years, ranging from 7.8 to 20.1 years). They were divided into a high-dose group (MZR 7~10 mg/kg/day ; Max 400 mg) and a low-dose group (MZR 4~6 mg/kg/day). We compared the therapeutic benefits between both groups, including the incidence of relapse (times/year) and daily dosages of prednisolone (PSL, mg/kg/day). The Wilcoxon test was used for statistical analysis. We also evaluated the relationship between the therapeutic effects and serum concentration of MZR two hours after the administration.

Results : The low-dose and high-dose groups were well matched in terms of baseline characteristics. After the initiation of MZR, beneficial therapeutic effects ensued in the high-dose group (incidence of relapse : 3.61 vs. 1.59 times/year before and after the therapy, $p < 0.05$), daily dosages of PSL (0.65 vs. 0.29 mg/kg/day before and after therapy, $p < 0.001$), but did not occur in the low-dose group (3.97 vs. 2.84 times/year ; 0.84 vs. 0.53 mg/kg/day, n. s.). All patients with a serum MZR concentration of over $3 \mu\text{g/ml}$ had relapses less than three times a year. One patient in the high-dose group and the other in the low-dose group showed hyperuricemia, and responded well to medical treatment. No other adverse effect was observed.

Conclusions : High-dose MZR therapy in the management for FRNS may provide more beneficial effects without significant adverse effects.

Jpn J Nephrol 2006 ; 48 : 364-370.

Key words : children, frequently relapsing nephrotic syndrome, mizoribine (MZR), therapy, safety

はじめに

小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対して、ステロイドの長期使用による成長障害、骨粗鬆症などの副作用を回避するためシクロフォスファミド (CPA)、シクロスポリン (CsA) をはじめとする免疫抑制剤が使用されている。しかし、性腺機能への影響、腎毒性などの重大な副作用の点からその使用は制限される。一方、日本で開発されたプリン合成系阻害薬であるミゾリビン (MZR) は副作用の発現は少なく、小児頻回再発型ネフローゼ症候群における MZR 2~5 mg/kg/day 長期投与の安全性は以前から報告されている。しかし、MZR の再発抑制効果は不十分であり、近年の症例報告から、投与量、投与方法の変更により治療効果が改善する可能性が示唆されている。そこでわれわれは、従来の投与量より高用量のミゾリビンを用いた治療の有効性と安全性につき検討した。

方 法

プレドニゾロン (PSL) で寛解導入とともに MZR を開始した。通常用量治療群 (L : low-dose group) には、MZR 4~6 mg/kg/day を分 2 食後投与、高用量治療群 (H : high-dose group) には MZR 7~10 mg/kg/day を分 1 あるいは分 2 食後投与した。また各治療に関して、患者およびその家族に説明を行い同意を得たうえで行った。再発時の PSL 投与法は、2 mg/kg/day を蛋白尿陰性化後 3 日間まで (治療 A) 投与した後または 4 週間 (治療 B) 投与した後いずれも、「2 mg/kg 朝 1 回隔日投与 2 週間、1 mg/kg 朝 1 回隔日投与 2 週間、0.5 mg/kg 朝 1 回隔日投与 2 週間」を行った。各治療における治療効果を年間再発回数 (回/年)、PSL 使用量 (mg/kg/day) を用いて後方視的に検討した。解析には Wilcoxon 検定を用いた。また、MZR 内服中の副作用の発現につき調査した。腎機能異常 (BUN, Cre)、肝機能障害 (GOT, GPT)、黄疸 (T-Bill)、高尿酸血症 (UA) は、各々血液検査で基準値の 97.5 %tile 以上のものを副作用ありとした。MZR 血中濃度は患者およびその家族の同意を得たうえで、対象者全例において内服 2 時間後の MZR 血中濃度 (C2) を、13 例中 5 例において内服前、内服 1, 2, 3, 4 時間後に経時的に MZR 血中濃度 (C1, C2, C3, C4) を測定した。時間曲線下面積 (area under serum concentration-time curve : AUC) は台形法を用いて算出した。MZR 血中濃度と MZR 投与量および年間再発回数の関係についても検討した。

対 象

他の免疫抑制剤を併用していない MZR 投与中の頻回再発型ネフローゼ症候群患者で、6 カ月以上経過観察し得た症例 13 例を対象とした。頻回再発型ネフローゼ症候群は、年 3 回以上または 6 カ月に 2 回以上再発を認める症例、ステロイド依存性ネフローゼ症候群はステロイドの減量中または中止後 2 週間以内に再発を 2 回以上繰り返す症例と定義した。

Table 1. Clinical features of the patients

No	Relapse type	MZR therapy	PSL therapy	Therapy before MZR	Histology
1	FR	H	A	*	MC
2	FR	H	A	*	MC
3	FR	H	A+B	*	MC
4	FR	H	A	*	*
5	SD	H	A	*	*
6	SD	H	A+B	CsA, CPA	MC
7	FR	L	A	*	*
8	FR	L	A+B	CsA	MC
9	SD	L	B	CsA, CPA	MC
10	SD	L+H	A	*	*
11	FR	L+H	A	*	*
12	SD	L+H	A	CsA, CPA	MC
13	FR	L+H	B	CsA, CPA, MPT	FSGS

FR : frequent-relapse nephrotic syndrome, SD : steroid-dependent nephrotic syndrome, MC : minimal change, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, L : low-dose group, H : high-dose group

Table 2. Characteristics of the subjects

	low-dose group (L)	high-dose group (H)	
Age (years)	13.0±4.7	12.0±4.6	n. s.
Number of previous relapse (times/year)	4.0±1.1	3.6±0.9	n. s.
Duration of illness (years)	4.6±2.8	4.9±3.1	n. s.
Dose of PSL before MZR therapy (mg/kg/day)	0.8±0.6	0.7±0.4	n. s.

n. s. = not significant

The low-dose and high-dose groups were matched in terms of baseline characteristics.

結 果

1. 患者背景

対象は、男児 9 例、女児 4 例、年齢は 7.8~20.1 歳(中央値 11.7 歳)、発症年齢 2.1~15.2 歳(中央値 5.3 歳)であった。MZR 開始までの期間は 1.0~10.2 年(中央値 4.1 年)であった。13 例中 3 例は通常用量治療のみ、6 例は高用量治療のみ、4 例は両治療が行われていた。観察期間は通常用量治療群 19.4±8.7 カ月、高用量治療群 11.5±6.5 カ月であった。MZR 使用以前に他の免疫抑制剤の使用歴のある症例は 5 例であった(CPA+CsA 3 例, CsA 1 例, CsA+CPA+メチルプレドニゾロンパルス療法(MPT)1 例)。MZR 開始前にステロイド依存性の症例は 5 例であり、そのうち 2 例に高用量治療、1 例に通常用量治療、2 例に両治療が行われていた(Table 1)。腎生検は 13 例中 8 例に行われており、通常用量および高用量治療を行ったステロイド依存性の症例(No. 13)の巣状糸球体硬化症の 1 例以外は全例微小変化群であった(Table 1)。各群における PSL 投

与法は、通常用量治療群で、治療 A が 4 例、治療 B が 2 例、治療 A と B が行われていたものが 1 例であった。高用量治療群では、治療 A が 7 例、治療 B が 1 例、治療 A と治療 B が行われたものが 2 例であった(Table 1)。MZR 開始時の年齢、MZR 治療開始までの期間、発症年齢、治療開始前の PSL 使用量、年間再発回数いずれにも各治療間で有意差は認められなかった(Table 2)。

2. 通常用量治療群(n=7) (MZR 4~6 mg/kg/day)

通常用量治療では治療前後で年間再発回数(治療前 3.97±1.12 回/年、治療後 2.84±1.32 回/年、n. s.=not significant)、PSL 使用量(治療前 0.84±0.65 mg/kg/day、治療後 0.53±0.45 mg/kg/day、n. s.)ともに有意な減少は認められなかった(Fig. 1)。

3. 高用量治療群(n=10) (MZR 7~10 mg/kg/day)

年間再発回数は 10 例中 8 例で減少した(治療前 3.61±1.5 回/年、治療後 1.59±1.91 回/年、p<0.05)。年間再発回数が増加した 1 例は、高用量の MZR 投与にもかかわらず内服 2 時間後 MZR 血中濃度(C2)が 1 μg/ml 以下だっ

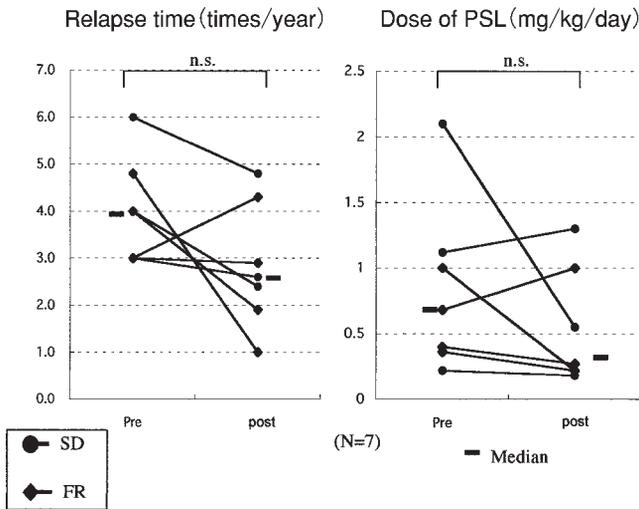


Fig. 1. The incidence of relapse (times/year) and daily dose of prednisolone (PSL, mg/kg/day) in the low-dose group

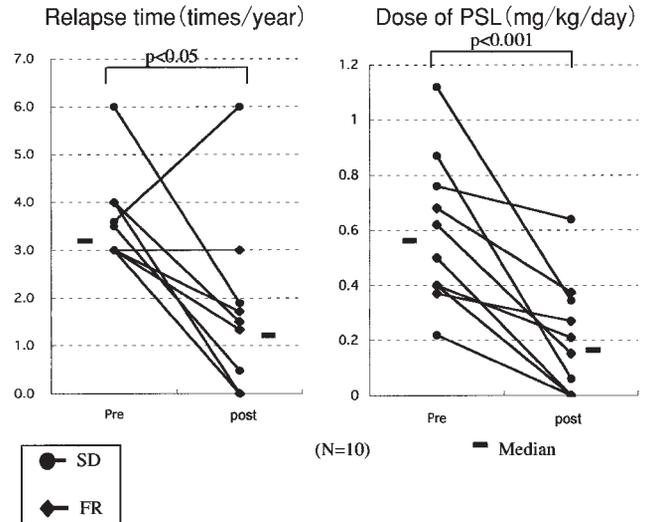


Fig. 2. The incidence of relapse (times/year) and daily dose of prednisolone (PSL, mg/kg/day) in the high-dose group

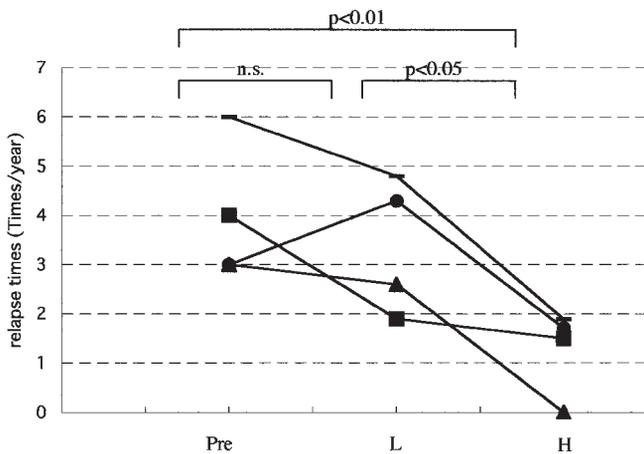


Fig. 3. Relapse times with the change in MZR dose
L : low-dose MZR (4~6 mg/kg/day)
H : high-dose MZR (7~10 mg/kg/day (Max 400 mg/day))

た。PSL 投与量は全例で治療後減量していた (治療前 0.65 ± 0.42 mg/kg/day, 治療後 0.29 ± 0.30 mg/kg/day, $p < 0.001$) (Fig. 2)。MZR 通常用量治療および高用量治療を行った 4 例では, MZR 投与量の増加に伴い年間再発回数が有意に減少した (Fig. 3)。

4. MZR 血中濃度, 血中濃度と再発回数

内服 2 時間後 MZR 血中濃度 (C2) と MZR の体重当たりの 1 回投与量には相関関係があり ($r = 0.75$), $C2 = 0.73 + 0.34 \times 1$ 回投与量 (mg/kg/dose) と推定された (Fig. 4)。MZR 血中濃度 $2 \mu\text{g/ml}$ 未満, $2 \mu\text{g/ml}$ 以上 $3 \mu\text{g/ml}$ 未満, $3 \mu\text{g/ml}$ 以上の 3 群に分け検討した結果, C2 値 3

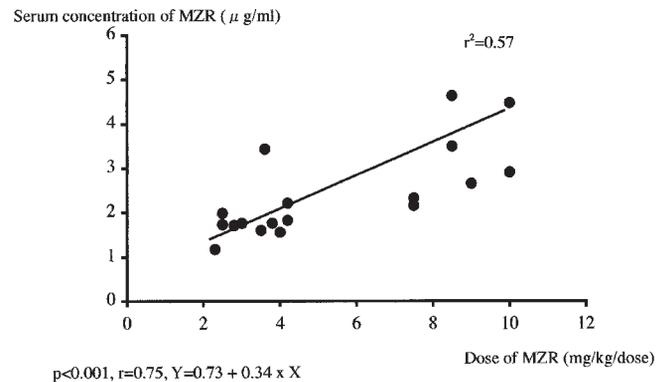


Fig. 4. Serum concentration of MZR at two hours after administration and dose of MZR per body weight

$\mu\text{g/ml}$ 以上で有意に再発回数が減少した。年間再発回数の中央値はそれぞれ 2.6 回/年, 1.5 回/年, 0 回/年であった。MZR 血中濃度 $3 \mu\text{g/ml}$ 以上の全例で年間再発回数が 3 回未満であった (Fig. 5)。

5. MZR 血中濃度の推移

食後内服では最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 3 時間であり (Fig. 6a), 内服 3 時間後 MZR 血中濃度 ($C3$) は, AUC_{0-4} と有意な相関を認めた。 $C2$ 値もまた AUC_{0-4} とよい相関を認めた ($C2 = 3.75 + 2.02 \times X$, $r = 0.99$) (Fig. 6b)。

6. 副作用

高尿酸血症を各治療法で 1 例ずつ認めた。1 例は通常用量治療 (5 mg/kg/day) を行った症例で, 痛風の家族歴があった。開始前尿酸値は 5.8 mg/dl であったが, 治療開始

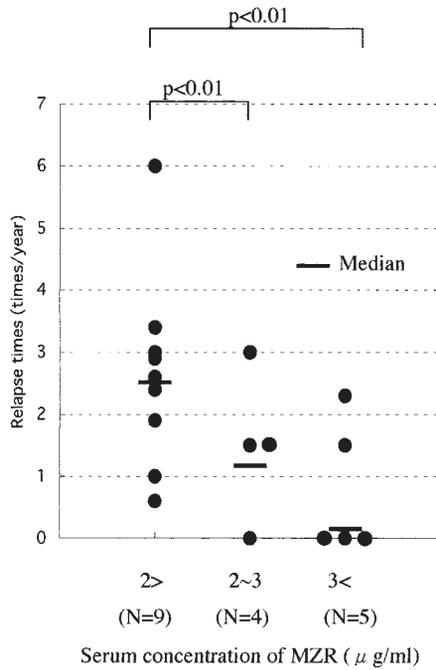


Fig. 5. The relation between therapeutic effects and serum concentration of MZR at two hours after administration

All patients with over 3 μg/ml of serum MZR concentration had relapses less than three times/year.

後 2 週間で最高 11.8 mg/dl まで上昇した。ベンズプロマロン内服開始後 3 カ月で 6.2 mg/dl まで改善し、その後ベンズプロマロンは中止可能になった。以後は高尿酸血症を認めなかった。1 例は高用量治療 (7.5 mg/kg/day) を行った症例で、治療開始前の尿酸値は 8.1 mg/dl と高く、治療開始後 8.4 mg/dl まで上昇したが、2 カ月の経過で 6.0 mg/dl まで自然に改善した。いずれも MZR の投与量は変更なしに治療は継続可能であった。血球減少、感染症の増悪、間質性肺炎、腎機能異常、肝機能障害、黄疸などの重篤な副作用は認められなかった。

考 察

MZR 投与量の変更に伴う治療効果の変化について検討した。その結果、従来行われてきた 5 mg/kg/day 分 2 の投与量では、治療前後で年間再発回数および PSL 使用量は有意な減少を認めなかったのに対し、7~10 mg/kg/day 分 1~2 の高用量治療では、年間再発回数、PSL 使用量ともに治療開始後有意に減少した。また、同一症例での投与量変更に伴う再発回数の推移では、投与量の増加に伴って年間再発回数が減少していた。小児頻回再発型ネフローゼ

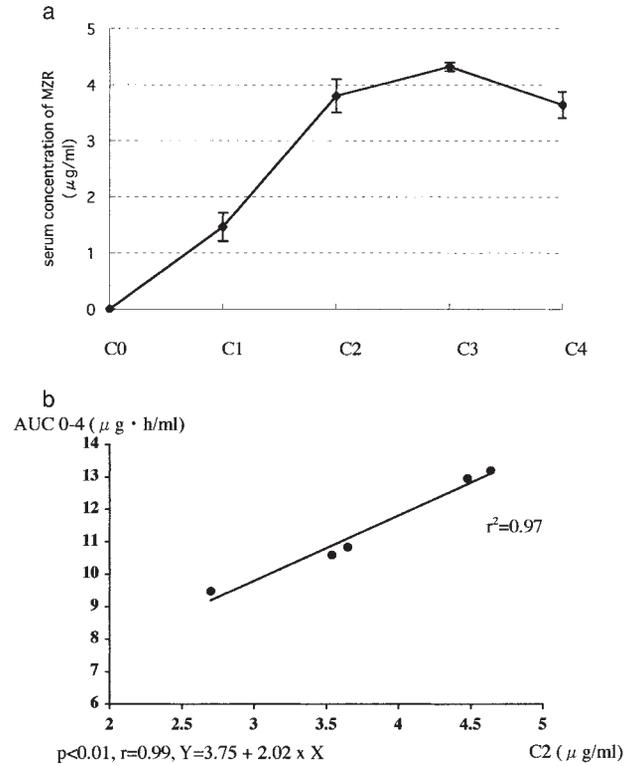


Fig. 6. Change in MZR serum concentration

a : Serum concentration-time curve of MZR

b : Relation between MZR serum concentration at two hours after administration and AUC 0-4

症候群における MZR 2~5 mg/kg/day 長期投与の安全性は以前から報告されているが、その再発抑制効果は不十分であり、近年様々な症例報告から、投与量、投与方法の変更により治療効果が改善する可能性が示唆されている^{1,4,5)}。今回の結果から、MZR 投与量の増量により、より高い治療効果が得られると考えられた。

MZR 血中濃度と再発回数との関連の有無を検討した結果、MZR 血中濃度の上昇に伴い、有意に再発回数が減少した。特に、MZR 血中濃度が 3 μg/ml 以上では、全例が年間 3 回未満の再発であった。既報にあるように、*in vitro* にて MZR の核酸合成阻害作用が現れる量が 10 μM であり²⁾、この濃度は *in vivo* では 2.6 μg/ml に相当する。また近年、MZR の併用によりステロイド感受性が增強されステロイド減量が可能になるとの報告もあり、その効果の発現も *in vitro* で 10 μM 以上をもって有意に増加するとされている²⁾。以上の点から、MZR 血中濃度を 3 μg/ml 前後にすることで治療効果の改善が期待できると考えられた。

MZR 血中濃度は、体重当たりの 1 回投与量と相関関係を認めた (r=0.75)。得られた計算式から MZR 血中濃度

(C2) $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ に必要な MZR 1 回投与量は $6.8 \text{ mg}/\text{kg}$ と推定された。今回 5 例に対して経時的 MZR 血中濃度の測定を行った結果、食後内服の T_{max} は 3 時間と推定された。また、C2 および C3 値はいずれも AUC₀₋₄ と相関を認めた。これまでの報告では T_{max} は 2~3 時間という報告が多い。成人ループス腎炎患者で血中濃度と投与量を検討した報告では、 T_{max} は 2.4 時間で最高血中濃度 (C_{max}) ($\mu\text{g}/\text{ml}$) = 0.63×1 回投与量 (mg/kg) + 0.015 の関係式が得られている³⁾。また、小児腎移植患者において MZR 血中濃度を検討した報告では、 C_{max} と AUC は相関が認められたが、 C_{max} は成人での報告より低値であったと報告されている⁶⁾。従来からの報告から、今回の結果からも、従来の投与量では多くの症例で MZR 血中濃度を $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 前後にすることは困難であると考えられた。

今回の検討において、MZR 血中濃度が $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ に満たなくとも良好な成績が得られた症例も認められた。これらの症例は C2 値が C_{max} を反映していなかった可能性が考えられた。高用量治療群において MZR を分 1 で投与した症例は分 2 で投与した症例より年間再発回数が少ない傾向がみられたが、投与方法の違いにより再発回数、PSL 投与量の有意差は認めなかった。小児における MZR 血中濃度やその評価についてはいまだ不明な点も多く残されており、MZR の治療効果を C_{max} 、C2 あるいは C3、AUC、トラフ値いずれの指標で評価すべきかの答えも出ていない。今後、小児における MZR 血中濃度モニタリング方法の確立や、高用量治療時の投与方法の更なる検討が必要と考えられた。

副作用は 12 例中 2 例で高尿酸血症が認められた。いずれも一過性であり、通常用量治療、高用量治療で副作用の発現に差はなかった。痛風の家族歴のある症例や、治療開始前から尿酸値の高い症例は、特に MZR 開始初期の尿酸

値の上昇に注意すべきであると考えられた。血球減少、感染症の増悪、間質性肺炎、腎機能異常、肝機能障害、黄疸などの重篤な副作用は認められなかった。以上から MZR 高用量治療は安全に使用できると考えられた。

小児頻回再発型ネフローゼ症候群における免疫抑制剤併用の主な目的は、再発回数の減少によりステロイドを減量し、その副作用の発現を防ぐことにある。今回の結果から、MZR はその使用量の変更により小児頻回再発型ネフローゼ症候群の第一選択薬となりうる可能性がある。今後多くの症例での検討を行うとともに、大規模な多施設間での検討が望まれる。

文 献

1. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-324.
2. Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, Zilliacus J, Itoh H. Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 247: 87-92.
3. 湯村和子, 内田啓子, 川嶋 朗, 小林英雄, 三和奈穂子, 本田一穂, 新田孝作, 二瓶 宏. ループス腎炎における免疫抑制剤ミゾリビンの血中濃度の評価. *腎と透析* 1999; 47: 705-708.
4. Hamasaki T, Mori M, Kinoshita Y, Saeki T, Sakano T. Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 625-627.
5. 田中 均. 小児の各種糸球体腎炎に対するミゾリビンの効果. *小児科臨床* 1995; 48: 2295-2300.
6. 本山 治, 小原武博, 長谷川 昭, 川口 洋, 高橋公太, 上山泰淳, 宍戸清一郎, 川村 猛, 都築一夫, 大島伸一. 小児腎移植における mizoribine 血中濃度の検討. *移植* 1995; 31: 51-59.