

# 末期腎不全前に腹膜透析を導入し、QOL の改善が 図れた難治性ネフローゼ症候群の 1 女子例

敦賀和志\* 沖 栄真\* 鈴木康一\* 高橋義博\*<sup>2</sup>  
田中 完\*

Early initiation of peritoneal dialysis for the treatment of a patient with refractory nephrotic syndrome

Kazushi TSURUGA\*, Eishin OKI\*, Kouichi SUZUKI\*, Yoshihiro TAKAHASHI\*<sup>2</sup>, and Hiroshi TANAKA\*

\*Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine, Aomori,

<sup>2</sup>Odate Municipal General Hospital, Akita, Japan

## 要 旨

長期の入院加療が必要となる難治性ネフローゼ症候群(NS)では QOL が著しく損なわれることが多い。今回われわれは、早期の透析導入により QOL の改善が図れた症例を経験した。症例は 15 歳、女子。11 歳時に NS を発症。近医で入院加療となったが、ステロイド抵抗性であり腎生検で巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)と診断された。ステロイドパルス療法(MPT)、シクロスポリンによりいったん軽快したが、感染症を契機に増悪し当科へ紹介となった。MPT, LDL アフェレーシス, ミゾリビン, シクロスポリン, タクロリムス, シクロホスファミドの効果はいずれも一過性であり、高度の蛋白尿持続のため点滴管理, 循環管理に長期にわたり難渋した。発症約 3 年後の腎生検では FSGS 病変は進行, 約半数の糸球体は荒廃していた。内科的治療に抵抗性のため, 発症から 4 年後, 血清クレアチニン 2.0 mg/dL の時点で家族, 患児の同意を得た後, 腹膜透析(PD)の導入となった。この後, 体液管理は容易となり, 点滴からの離脱, 免疫抑制薬の中止と降圧薬, ステロイド薬の減量が可能となり入院生活から解放された。自宅での PD も順調で, 通学も可能となり QOL の改善は大きかった。既存の治療法に抵抗性で, 近い将来末期腎不全(ESRD)への進行が避けられない難治例では, 腎機能からみて透析導入の適応以前であっても, 状況により早期に PD を導入し腎移植に備えるという選択肢もありうる。

A proportion of patients with refractory nephrotic syndrome(NS) due to focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) often require long-term hospitalization, which results in the loss of quality of life(QOL) of the patients.

An 11-year-old girl was brought to a regional hospital with an 8-day history of generalized edema. Laboratory studies revealed massive proteinuria without hematuria and marked hypoalbuminemia associated with hyperlipidemia. A percutaneous renal biopsy revealed lesions characteristic of FSGS. Although methylprednisolone pulse therapy was administered followed by oral prednisolone combined with cyclosporine A, heavy proteinuria persisted for the next 4 months. The patient was referred subsequently to our hospital for further examinations. High-dose intermittent mizoribine pulse therapy, LDL-apheresis, cyclosporine A, tacrolimus and intravenous cyclophosphamide pulse therapy proved to be partially effective. As a result, long-term hospitalization and intravenous administration of albumin, diuretics and immunoglobulin was required for this patient. Also, she developed severe steroid toxicity such as obesity, cataract and osteoporosis. A third renal biopsy revealed an advanced stage of FSGS lesions, suggesting subsequent development of end-stage renal disease (ESRD). Since the patient suffered from long-term hospitalization over 3 years and significant loss of QOL, we therefore proposed early initiation of peritoneal dialysis(PD), as in cases of congenital NS, in order to preserve the patient's general condition without intravenous drug administrations and for the preparation of a future renal

transplantation. After obtaining informed consent from the patient and her family, the initiation of PD was performed at the age of 15 years before the ESRD state (serum creatinine level 2.0 mg/dL). The patient was successfully free from intravenous drug administrations and hospitalization, and the QOL was significantly improved thereafter.

We, therefore, suggest that early initiation of PD might be a treatment of choice for elected patients with severe refractory nephrotic syndrome such as this presented case.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 68-73.

**Key words** : early initiation, peritoneal dialysis, refractory nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, end-stage renal disease

## 緒 言

本邦における小児期発症の特発性ネフローゼ症候群(NS)において、ステロイド薬抵抗例の多くは巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)である。一部の症例では高度蛋白尿持続による低蛋白血症, 低アルブミン血症, 全身浮腫のため, 頻回のアルブミン製剤補充と利尿薬による循環管理を必要とし, 長期にわたる入院生活を余儀なくされることがある。また, このような症例では末期腎不全(ESRD)へ進行する率も高い<sup>1)</sup>。

今回われわれは, さまざまな既存の治療に抵抗性を示し, 長期の入院管理のため著しく QOL の損なわれた難治性ネフローゼ症候群の女子に対し, 腎機能が保たれている時期ではあるが腹膜透析を導入し, 結果として QOL の改善が得られた症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

## 症 例

**患 者** : 15 歳, 女子(11 歳時に NS 発症)

**主 訴** : 浮腫, 蛋白尿

**既往歴** : 特記すべきことなし

**家族歴** : 特記すべきことなし

**現病歴** : 特に誘因となるような感染症の罹患なし。11 歳時に眼瞼浮腫に気づき近医を受診し, 尿検査で蛋白(3+)のため入院となった。入院時検査で血清総蛋白 4.2 g/dL, アルブミン 1.9 g/dL, 総コレステロール 480 mg/dL, 尿蛋白 1,150 mg/dL より NS と診断。プレドニゾロン(PDN)75 mg/日(1.5 mg/kg)を開始されたが, 蛋白尿(3~5 g/日)が持続するため, 腎生検が施行され FSGS と診断された。メチルプレドニゾロンパルス療法(MPT, 1 g/日×3 日)を 4 クール施行後, シクロスポリン(CsA)150 mg/日(トラフ値 100~150 ng/mL)が開始され, 低蛋白血症, 尿所見の改善が認められた。しかしマイコプラズマ感染症を契機に尿蛋

白が増加し, 乏尿, 腎機能の悪化[血中尿素窒素(BUN)75 mg/dL, 血清クレアチニン(Cre)1.4 mg/dL]が認められた。FSGS の再評価を含む精査加療目的に発症 6 カ月後に当院へ紹介された。

**入院後経過**(Fig. 1) : 当科入院後に第 2 回目の腎生検を施行した。光顕 PAS 染色標本にて糸球体 37 個が観察され, 3 個の糸球体で軸部に segmental sclerosis, 1 個でボウマン腔との癒着を認めた。Global sclerosis の所見はなく, 縞状の尿細管変性萎縮, 細胞浸潤, 間質の線維化が認められた(縞状線維化 5%以下)。蛍光抗体法では IgM と C3 の軽度沈着が認められた。電顕では上皮細胞の足突起の癒合が広範囲に観察されたが有意な免疫複合体の沈着などは認めなかった。軽度のシクロスポリン腎症を伴った FSGS の所見と判断されたため, CsA を中止とした。これまでの経過から, LDL アフェレーシスを治療選択としたが, 体外循環用のルート維持が難しく, 1 回処理量を 2,000 mL(40 mL/kg)で計 4 回のみ施行したが効果は一過性であり, PDN を 60 mg/日まで増量したところ, 高血圧, 高血糖を認め, 40 mg/日への減量を余儀なくされた。この後, ミゾリビン(MZR)パルス療法(400 mg/回×2 回/週, MZR の最大血中濃度 3 μg/mL 前後)を併用し尿蛋白の減少がみられたため前医へ転院となった。しかし, 次第に尿蛋白の増悪が認められたため MPT を 3 クール施行したところ, 血液中サイトメガロウイルス(CMV)抗原が強陽性[cytomegalo virus antigen(pp65 : antigenemia method)スライド 1 : 58 個, スライド 2 : 56 個/WBC 15 万個]となり, 高度蛋白尿(20 g/日台), 腎機能障害(Cre 2.0 mg/dL)が認められ, 3 カ月後に当科へ再入院となった。

ガンシクロビル併用のうえ, 2 度目の LDL アフェレーシスを前回と同様に 4 回施行し, PDN 30 mg/日に CsA (50 mg を 1 回投与, トラフ値 50 ng/mL, ピーク値 1,000 ng/mL 前後), MZR パルスの併用療法を行うも高度蛋白尿は続き, 高血圧, 消化器症状などの副作用がみられるように

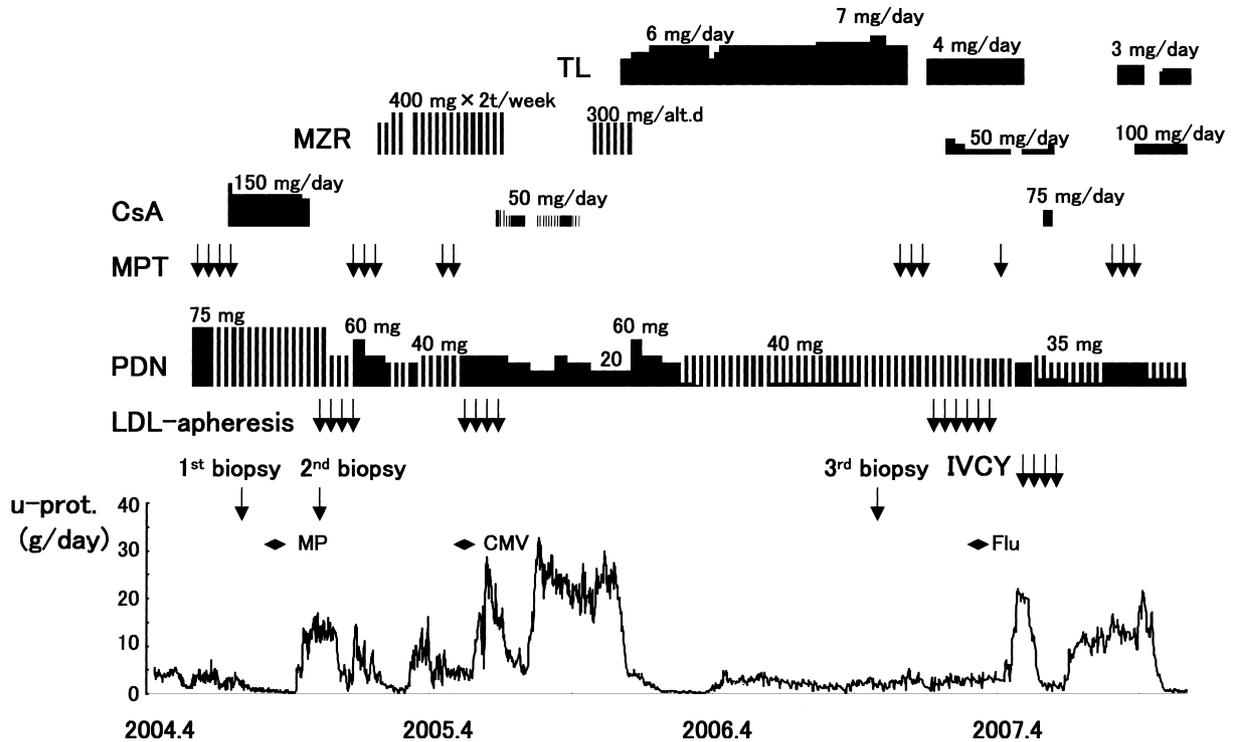


Fig. 1. Clinical course 1

TL : tacrolimus, MZR : mizoribine, CsA : cyclosporine A, MPT : methylprednisolone pulse therapy, PDN : prednisolone, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy, MP : mycoplasma infection, CMV : cytomegalovirus infection, Flu : influenza virus infection

なった。このため、CsA, MZR は中止、当施設の倫理委員会の承認を得た後にタクロリムス (TL) 6 mg/日 (0.12 mg/kg) 分 2 の投与を開始した (トラフ値 5~8 ng/mL)。蛋白尿は速やかに改善し、PDN は 40 mg/隔日まで漸減も可能であったが、次第に TL の血中濃度の維持が困難となった (トラフ値 4 ng/mL 前後)。腎毒性を含めた副作用への懸念から TL の更なる増量はためらわれ、PDN 40 mg/隔日と TL 6 mg/日で経過観察され、3 g/日台の蛋白尿は持続するも不完全寛解 II 型で維持された。また、長期のステロイド療法による両側の白内障進行が著明であり、当院眼科で両側の眼内レンズ置換術が施行された。

NS 発症 2 年 8 カ月後に腎病変確認を目的に第 3 回目の腎生検を施行した。光顕 PAS 染色 (Fig. 2) では 37 個の糸球体が観察され、6 個の糸球体に segmental sclerosis, 5 個に global sclerosis, 間質・尿細管の約 40% に明らかな細胞浸潤、萎縮変性が認められた。前回に比べ、原疾患の進行が認められる所見であった。有意な間質病変のため、TL を 4 mg/日へ減量し MZR (50 mg/日, 1 回投与) 併用のうえ、3 度目の LDL アフェレーシスを行った (計 6 回)。しかし、外泊期間中に流行中であったインフルエンザ B に罹患、尿

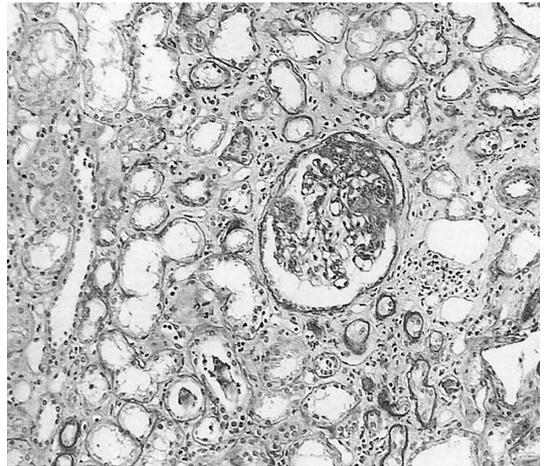


Fig. 2. Third renal biopsy showed segmental and global sclerotic lesions.

There was marked diffuse interstitial fibrosis, tubular atrophy and mononuclear cell infiltration. (Periodic acid-Schiff stain,  $\times 100$ )

蛋白は 20 g/日台へ増悪した。FSGS 病変の進行とカルシニューリン拮抗薬の長期使用による腎組織への更なる障害も危惧されたことから、TL を中止としシクロホスファミ

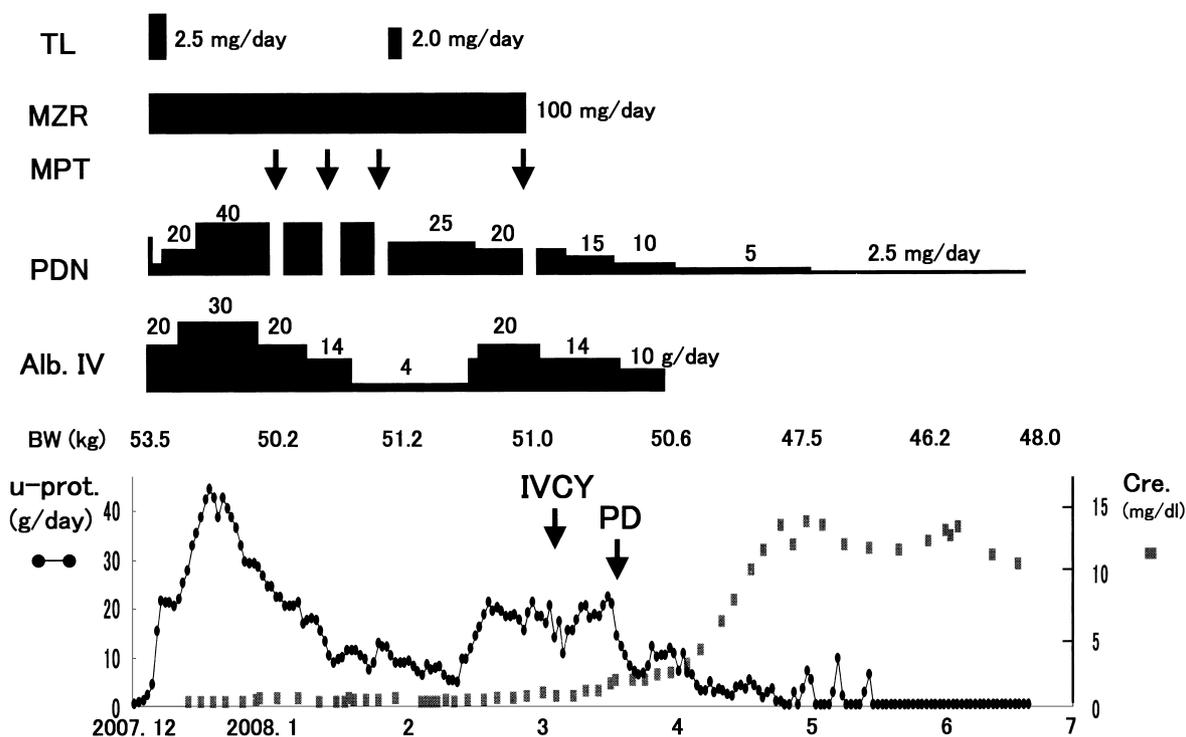


Fig. 3. Clinical course 2

TL : tacrolimus, MZR : mizoribine, MPT : methylprednisolone pulse therapy, PDN : prednisolone, Alb : albumin, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy, PD : peritoneal dialysis

ドパルス療法(IVCY)を施行した。1回 750 mg (500 mg/m<sup>2</sup>) を月に一度行い、間欠期には MZR (50~100 mg/日, 1回投与)を併用した(4カ月間施行)。IVCY 後尿蛋白の減少が認められたが、その効果は一過性であり高度蛋白尿が持続した。腎組織病変に鑑み、通常よりも減量した MPT (500 mg/日)を施行後 TL 2 mg/日を 1 回投与, MZR 100 mg/日を 1 回投与の併用療法で尿蛋白は 1 g/日前後へ減少したため、発症後約 3 年ぶりに退院となった。

退院後 2 週間尿蛋白増加, 5 kg の体重増加と全身の浮腫が認められたため、当院へ第 3 回目の入院となった (Fig. 3)。高度蛋白尿が持続し、大量のアルブミン製剤補充, 利尿薬による水電解質管理を必要とする状態が続いた。このため、TL を中止とし再度の尿蛋白減少を期待し MPT を施行したが、その効果はわずかであり、追加 IVCY の効果もみられなかった。各種の既存の免疫抑制療法にも抵抗性を示し、内科的治療にはほぼ手詰まりの状態であった。これまでの長期の入院生活や点滴管理, ステロイド薬による副作用や今後の腎機能予後などから、これ以上の内科的管理は患児にとっても利益に乏しいように考えられた。

以上から、ESRD には至っていないものの、入院生活や治療関連薬からの解放が患児の QOL を高めることが予想

され、腹膜透析(PD)の導入を検討した。この時点での腎機能は血清 Cre 2.0 mg/dL, シスタチン C 3.1 mg/L (正常 0.5~0.9 mg/L), estimated GFR 37.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。本人・家族に対し、PD を行うことでアルブミン製剤, 利尿薬の点滴管理が不要となり、浮腫の管理が容易になること、免疫抑制薬やステロイド薬が減量・中止できるなどの有用性、さらに感染症や硬化性被嚢性腹膜炎などの合併症について説明。また、将来的に腎移植を見据えて治療を進めていくことも説明し合意を得たうえで、NS 発症 4 年後に PD の導入を行った。Nightly peritoneal dialysis (NPD) にて 1 回注射液量 1,000 mL, 貯留時間 1 時間, 1 日 5 サイクルより開始し、徐々に増やし 9 サイクルへ、1 日除水量は 300 mL から徐々に増加し最終的に 1,000 mL 前後で落ち着いた。透析開始後からほぼ無尿状態となり、それに伴い蛋白尿による体外への漏出が減少し、アルブミン製剤補充と利尿薬投与, 点滴管理が不必要となった。この後、治療関連の各種薬剤の減量や中止が図られ、在宅治療が可能となり長期入院生活から解放され、通学も可能となった。

なお、本症例での難治性 FSGS に関わる上皮細胞関連遺伝子の検索は未施行であり、今後状況により検討する予定である。

## 考 察

ステロイド抵抗性、免疫抑制薬抵抗性 FSGS の腎予後は多くの場合不良であり、小児では先天性腎尿路奇形に次いで末期腎不全の原因となっている。今回われわれが経験した症例では、既存のさまざまな免疫抑制治療による治療効果は不十分なものとどまり、結果として感染症を契機とした増悪を繰り返し、長期の入院管理を要したため患児の QOL の著しい低下が生じていた。またこのような経過から、近い将来 ESRD へ進行することが予想されていた<sup>1)</sup>。

本症例のような FSGS による難治性 NS に対するエビデンスの確立している有効な治療法は少ない。これまで本症例で行われた既存の治療法を反証すると以下ようになる。MPT<sup>2)</sup>は発症時期を中心に頻回に施行されたが、CMV 感染症の顕在化など日和見感染を惹起させたことから MPT に固執した治療は困難であった。CsA の有効性は Waldo ら<sup>3)</sup>、Lieberman ら<sup>4)</sup>により報告されているが、本症例では十分な血中濃度にもかかわらず反応性は一過性であり、感染症による NS 増悪、腎組織障害のため継続は困難であった。LDL-アフェレーシスについては、Muso ら<sup>5)</sup>の報告を基に FSGS で血清総コレステロールが 250 mg/dL 超の難治例に対して、3 カ月に限り 12 回を限度として保険適用となっている。本症例ではブラッドアクセスの維持が難しく十分な施行をなし得ず、その効果は一過性であった。高用量 MZR パルス療法<sup>6)</sup>の効果も前述のように持続的な効果は望めなかった。このようななかで TL の有効性は最も期待できるものである<sup>7-9)</sup>。本症例では、TL 6 mg/日 (0.15 mg/kg/日) 分 2 投与とし、トラフ値を 10 ng/mL 前後を目標とした。TL の効果はそれまでの薬剤に比べて速やかであり、開始当初は有意な尿蛋白の減少とそれに伴う血液学的な改善、全身状態の改善は明らかであった。しかし、原因は不明だが一時保たれていた血中濃度は次第に低下し、これに伴い NS 所見の増悪をみた。第 3 回目腎生検で確認された腎組織病変への懸念からそれ以上の TL 増量はためらわれ、長期的な有効性は保てなかった。IVCY も一部のステロイド抵抗性 FSGS に対し有効性が報告されている<sup>10,11)</sup>。本症例でも最終手段として試みたものの、その効果は一過性でとどまった。降圧効果とともに尿蛋白減少を目的としたアンジオテンシン変換酵素阻害薬は前医より使用されており、当院転院後からはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬も併用したが、明らかな尿蛋白の減少効果は得られなかった。その他に考えられる治療としては血漿交換、ミコフェノール酸モフェチル、生物学的製剤(リツキシマ

ブ)などである。しかし、保険適用の問題や、すでに腎組織が進行した FSGS であること、患児への侵襲性などから、この時点での治療選択肢とはならなかった。

このような症例に対して、透析導入の時期は一つの基準のみでは決めることのできない難しい問題である。本邦における透析導入基準は、現在、1991 年に厚生科学研究腎不全研究事業により策定された基準が用いられている<sup>12)</sup>。客観的に判断する一つの基準ではあるが、これは主に血液透析への導入を考えたものであり、PD に対しては明確な導入基準を定めたものはない。世界的には米国のガイドラインである NKF-K/DOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)がある<sup>13)</sup>。この導入基準では腎機能とともに腎不全に伴う症状、QOL についても言及している。本症例の PD 導入時点では大量のアルブミン製剤の補充、利尿薬やステロイド薬増量により更なる内科的な治療管理による維持は可能であったとも考えられる。この時点での腎機能は徐々に増悪傾向ではあったものの、ESRD にはいまだ至っておらず(血清 Cre 2.0 mg/dL, シスタチン C 3.1 mg/L, eGFR 37.9 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、透析導入の時期としては意見が分かれるところである。しかし、今回われわれが透析導入に踏み切った理由としては、①既存のさまざまな免疫抑制療法に対して反応性に乏しく、高用量ステロイド薬の使用を続ける必要があったこと、②白内障、高血圧、高血糖などの治療関連の副作用が認められていたこと、③PD で持続的な除水を行うことで、アルブミン製剤の補充、利尿薬投与などの治療を中止し、浮腫の管理が容易になると考えられたこと、④長期入院のため中学校の 3 年間は一般学校に全く通えず、ちょうど高校に進学する時期を迎えていたこと(社会的問題)、⑤本人、家族が透析管理の必要はあっても、入院治療より在宅治療を希望したこと、⑥早晚 ESRD を迎えるであろうと予想されたこと、などである。野津らの報告<sup>14)</sup>でもほぼ同じような理由で PD 導入となっている。長期入院生活のため QOL は多大に損なわれており、上述の点を考慮すると今回の PD 導入時期としては適切であったと考えている。実際、PD 導入後は点滴管理の必要がなくなり、血圧の安定、内服薬の減量・整理が可能となった。結果として在宅での治療管理が可能となり、QOL の改善、家族の負担軽減が図られた。なお、将来的には腎移植へと進める予定ではあるが、FSGS では移植後の再発が約 30%と少なくなく留意する必要がある<sup>15,16)</sup>。

## 結 語

QOL 向上のためにいまだ ESRD には至っていない時期ではあるが、PD を導入した 1 例を経験した。腎機能だけでなく、臨床症状や治療薬に対する反応性、また本人、家族の希望なども考慮し治療方針を決定する必要がある。積極的な内科的治療を経たうえでのことであるが、本症例のようにきわめて難治な症例では、長期入院を要する治療に時間を費やすよりは、QOL を考慮し ESRD 前に透析を導入し腎移植に備えるという治療戦略も選択肢の一つかもしれない。

## 文 献

1. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-783.
2. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-250.
3. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.
4. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
5. Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, Sugiyama S, Watanabe T, Kimura K, Yokoyama H, Sato H, Saito T. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007; 67: 341-344.
6. Tanaka H, Tsugawa K, Nakahata T, Kudo M, Onuma S, Kimura S, Ito E. Mizoribine pulse therapy for a pediatric patient with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 87-91.
7. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 281-287.
8. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, Beige J, van der Giet M. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2006; 65: 393-400.
9. Tsugawa K, Tanaka H, Nakahata T, Ito E. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. *Tohoku J Exp Med* 2004; 204: 237-241.
10. Rennert WP, Kala UK, Jacobs D, Goetsch S, Verhaart S. Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 113-116.
11. Buyukcelik M, Cengiz N, Dursun H, Soran M, Bayazit AK, Noyan A, Anarat A. Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2006; 65: 7-12.
12. 川口良人. 慢性透析療法の透析導入ガイドライン作成に関する研究. 平成 3 年度厚生科学研究「腎不全医療事業」報告書, 1992: 125-132.
13. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: S91-S166.
14. 野津寛大, 藤田晃生, 神岡一郎, 松尾雅文, 吉矢邦彦, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 腎機能が保たれている時期に腹膜透析を導入した難治性ネフローゼ症候群の 1 例. *日小児腎不全学会誌* 2005; 25: 138-140.
15. Dall' Amico R, Ghiggeri G, Carraro M, Artero M, Ghio L, Zamorani E, Zennaro C, Basile G, Montini G, Rivabella L, Cardillo M, Scalamogna M, Ginevri F. Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1048-1055.
16. Wühl E, Fydryk J, Wiesel M, Mehls O, Schaefer F, Schäfer K. Impact of recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in young patients. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 529-533.