

国際法に従い初期治療を行った小児特発性ネフローゼ症候群の臨床的検討

平野大志^{*1,4} 西崎直人^{*1} 金井宏明^{*1} 原 聡^{*2}
大友義之^{*3} 海野大輔^{*3} 藤永周一郎^{*1}

Long-term outcome of children treated with the ISKDC regimen for the first episode of INS

Daishi HIRANO^{*1,4}, Naoto NISHIZAKI^{*1}, Hiroaki KANAI^{*1}, Satoshi HARA^{*2}, Yoshiyuki OHTOMO^{*3},
Daisuke UMINO^{*3}, and Shuichiro FUJINAGA^{*1}

^{*1}Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center, Saitama, ^{*2}Department of Pediatrics, The Juntendo University School of Medicine, ^{*3}Department of Pediatrics, The Juntendo University Nerima Hospital, ^{*4}Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

国際法に従って初期治療を行い6カ月以上(平均観察期間42カ月)観察しえた小児特発性ネフローゼ症候群(NS)82例を対象とし、ステロイド抵抗性(SRNS群)10例(12%) / 依存性(SDNS群)35例(43%) / 非頻回再発または再発なし(IRNS群)37例(45%)の3群に分類し、SDNS移行への危険因子を検討した。さらに、シクロスポリン(CsA)投与を必要とした31例の長期予後についても検討した。

入院時浮腫を伴わず3歳児検尿もしくは学校検尿を契機に発見された6例は、全例SDNSには移行しなかった。また、SDNS群はIRNS群に比して治療開始から蛋白尿消失までの期間が有意に長く、かつ初回再発までの期間が短期間であった。さらに、寛解までの期間が9日以上でかつ初回再発が治療開始後6カ月以内の場合、児がSDNSへ移行する可能性が高く、その感度、特異度はそれぞれ100%、90%となり、陽性的中率、陰性的中率は95%、100%であった。また、CsA投与によりSRNSの56%(5/9)、SDNSの64%(14/22)でステロイド離脱が可能となったが、減量・中止後95%(20/21)が再発し76%(16/21)はSDNSへ戻ったため、再度CsAなどの免疫抑制薬導入を必要とした。CsA長期投与後(平均31.3カ月)、腎生検を施行した22例中10例(45%)に慢性腎障害を認めた。

国際法は早期にSDNSを選別するのに有用であるが、それらにCsAを導入しても長期投与後高率にSDNSへ戻ってしまうため、その後の治療戦略まで念頭におく必要がある。

We retrospectively analyzed the long-term outcome of 82 children (SRNS group, 10; SDNS group, 35; IRNS group, 37) who were initially treated with the ISKDC regimen at the Saitama Children's Medical Center. The ISKDC regimen consisted of PSL 60 mg/m²/day for 4 weeks, followed by 40 mg/m² on alternate days for another 4 weeks. The aims of our study were to identify factors at onset that could predict the relapse pattern after using the initial ISKDC regimen, and to assess the prognosis and renal histology after long-term CsA therapy in 31 children.

All of six asymptomatic children without edema and identified by chance proteinuria on a urinary screening program had an extremely favorable clinical course.

Initial remission time of 9 or more days and the time interval from the initial therapy to the first relapse were significant predictors of steroid dependency. The sensitivity and specificity of these findings were 100 % and 90 %, respectively, with a positive predictive value of 95 % and a negative predictive value of 100 %.

In addition, after the introduction of CsA therapy, termination of steroid therapy was achieved in 56 % of patients with SRNS, and 64 % of SDNS, respectively. However, after CsA therapy was tapered or stopped, most patients (21/20 : 95 %) developed relapses of NS. Of these, 76 % (16/21) returned to SDNS, resulting in the reintroduction of CsA. Ten of 22 patients taking CsA (mean duration 31.3 months) had chronic nephrotoxicity.

In conclusion, the initial ISKDC regimen is useful for the early prediction of whether or not the patient will develop SDNS. When pediatric nephrologists introduce CsA therapy in children with SDNS, an alternative strategy after long-term use of the agent should be considered.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 1029-1036.

Key words : idiopathic nephrotic syndrome, children, ISKDC, cyclosporine A

はじめに

小児特発性ネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome : NS) に対する初発時治療の第一選択薬は副腎皮質ステロイド薬であるが、その投与方法については 1960 年代に国際小児腎臓病研究班 (International Study of Kidney Disease in Children : ISKDC) が提唱した方法¹⁾ (以下、国際法) が依然として本邦では広く用いられている。この治療法により患者の約 80~85 % はいったん寛解へ至るものの、ステロイド感受性 NS のうち約 70~85 % が再発を起し、さらにその半数がステロイド依存性 NS (steroid-dependent nephrotic syndrome : SDNS) へ移行する²⁾。さらに 15~20 % はステロイド抵抗性 NS (steroid-resistant nephrotic syndrome : SRNS) である。これらの難治性 NS では、ステロイドによる重篤な副作用が危惧されるため一般的に免疫抑制薬の適応となる。

今回われわれは、国際法に従い初期治療を行った小児特発性 NS 患児において SDNS 移行への危険因子を後ろ視的に検討した。さらに免疫抑制薬を使用した症例の長期予後についても併せて検討した。

対 象

1999 年 1 月から 2007 年 6 月までに発症した小児特発性 NS のうち埼玉県立小児医療センター腎臓科を受診し、初発時全例に国際法に従って初期治療を行い、6 カ月以上観察しえた 82 例 (男児 58 例, 女児 24 例) を対象とした。それらを SRNS 群 [発症年齢 5.7 歳 (1.0~11.2 歳), 平均観察期間 25.4 カ月 (6~102 カ月)], SDNS 群 [発症年齢 6.3 歳 (1.1~14.3 歳), 平均観察期間 44.7 カ月 (12~97 カ月)], 非頻回再発もしくは再発なし群 (infrequent-relapsing nephrotic syndrome : IRNS 群) [発症年齢 5.6 歳 (1.1~13.5 歳), 平均

Table 1. Definitions of nephrotic syndrome

Nephrotic syndrome	proteinuria > 40 mg/h/m ² or protein/creatinine ratio > 2.0 g/g and hypoalbuminemia < 2.5 g/dL
Remission	proteinuria < 4 mg/h/m ² or 0-trace on Albustix for 3 consecutive days
Relapse	proteinuria > 40 mg/h/m ² or Albustix ⁺⁺⁺ for 3 consecutive days after having been in remission
Infrequent relapser (IRNS)	1 or less relapses within 6 months of initial response or 3 or less relapses within a period of 1 year
Frequent relapser (FRNS)	2 or more relapses within 6 months of initial response or 4 or more relapses within a period of 1 year
Steroid responsive (SSNS)	complete remission achieved with steroid therapy
Steroid dependence (SDNS)	2 consecutive relapses during corticosteroid therapy or within 14 days after cessation of therapy
Steroid resistant (SRNS)	failure to achieve remission following 4-week prednisolone 60 mg/m ²

観察期間 38.2 カ月 (8~91 カ月) の 3 群に分類した。なお、NS の定義は Table 1³⁾ に従った。

薬剤投与方法

1. 初期治療方法 (国際法)

プレドニゾロン (以下、PSL) 60 mg/m²/日 (最大 60 mg/日) を 1 日 3 回に分け 4 週間連日投与し、引き続き 40 mg/m²/日 (最大 40 mg/日) を朝 1 回隔日 4 週間投与し、終了とした。

Table 2. Laboratory findings in patients with SRNS, SDNS and IRNS at first admission

	SRNS n=10(12%)	SDNS n=35(43%)	IRNS n=37(45%)	p value
TP(g/dL)	4.0(3.6~4.5)	4.0(3.4~5.1)	4.3(3.2~6.3)	0.05
Alb(g/dL)	1.7(1.4~2.2)	1.5(0.7~2.4)	1.7(0.7~3.9)	0.08
TC(mg/dL)	417(329~967)	456(233~714)	417(275~598)	0.49
UN(mg/dL)	14(10~37)	13(6~72)	11(4~35)	0.08
Cr(mg/dL)	0.28(0.20~1.53)	0.33(0.17~1.30)	0.30(0.13~1.03)	0.58
IgG(mg/dL)	203(50~690)	265(86~864)	292(103~790)	0.52
IgE(mg/dL)	180(24~3,875)	461(15~2,497)	200(11~5,000)	0.39

※median(range)

A significant difference was not recognized between three groups.

2. 再発時治療方法

1) PSL 中止後 6 カ月以内に再発(長期漸減法)

PSL 60 mg/m²/日(最大 60 mg/日)を 1 日 3 回に分け蛋白尿陰性化後 3 日間投与し、次に、同量を朝 1 回隔日投与を 2 週間行った。その後 PSL を 5~10 mg ずつ減量し、0.5 mg/kg/2 日になるまで、もしくは PSL 絶対量で 15~20 mg/日になるまで 2 週間おきに減量。その後は 4 週間おきに 2.5~5 mg ずつ減量し、約 6 カ月間で中止とした。なお、PSL 0.5 mg/kg/2 日以上で再発を繰り返す場合は免疫抑制薬の適応とした。

2) PSL 中止後 6 カ月以降に再発(短期漸減法)

PSL 60 mg/m²/日(最大 60 mg/日)を 1 日 3 回に分け蛋白尿陰性化後 3 日間投与し、次に、同量を朝 1 回隔日投与を 2 週間行った。その後 2 週間おきに 5~10 mg ずつ減量し、2~3 カ月で中止とした。

3. シクロホスファミド(cyclophosphamide : CPM)投与方法

思春期以前(10 歳未満)の SDNS 患児に対し、PSL 60 mg/m²/日(最大 60 mg/日)にて寛解した後、CPM(商品名: エンドキサン®)を 1 日 1 回朝食後 12 週間投与(累積投与量: 200 mg/標準体重 kg 未満)した。また、PSL は CPM 導入後 4 週間は連日投与で漸減し、その後隔日投与にて長期漸減し、1 年以内での中止を目標とした。ただし、PSL 0.5 mg/kg/2 日以上で再発した場合は効果不十分と考え、腎生検施行後に CsA へ変更した。CPM 投与中は飲水の励行および 1~2 週間ごとに採血、採尿を施行し、白血球が 3,000/μL 未満に減少した場合は回復まで休薬とした。

4. シクロスポリン(cyclosporine A : CsA)投与方法

SDNS 患児に対しては、PSL 60 mg/m²/日(最大 60 mg/日)にて寛解した後より、また、SRNS 患児に対してはステロイド抵抗性と診断した時点から、CsA(商品名: ネオオーラ

ル®)を投与開始した。服用方法は 1 日 2 回に分けて、食前、経口投与で行った。なお、CsA による治療開始以前に 31 例中 11 例に CPM が投与されていたが効果不十分であった。

CsA の血中濃度モニタリングはトラフ濃度(朝内服前)を毎月 1 回、全血モノクローナル RIA 法で測定した。投与量は目標トラフ濃度(SDNS 群は 50~100 ng/mL, SRNS 群は 100~150 ng/mL)になるよう適宜増減した。また、PSL は CsA 導入後 4 週間は連日投与で漸減し、その後隔日投与にて長期漸減し、1 年以内で中止を目標とした。

5. 腎生検の適応

CsA 投与開始前には全例(31 例、微小変化型: 26 例、巣状糸球体硬化症: 5 例)腎生検を試行した。また CsA 投与が 2 年以上経過した 22 例においては、患者および保護者のインフォームド・コンセントを得たうえ、CsA 腎症を評価する目的で腎生検を施行した。そして、CsA 慢性細動脈症(CsA associated arteriolopathy : CAA)(内皮下硝子変性、中膜平滑筋肥厚)、または CAA に加えて尿細管間質病変(尿細管萎縮、間質の縞状線維化)の組織所見を伴う場合に CsA 腎症があるものと定義した。

6. 統計学的検討

SRNS 群、SDNS 群、IRNS 群の 3 群で、臨床経過に影響を与える因子として初発時年齢、発見契機、初診時の血液検査所見、selectivity index、尿中蛋白量、アレルギー疾患の既往の有無、ステロイド投与開始後より蛋白尿消失までの期間、初回再発までの期間、再発回数について検討を行った。また、免疫抑制薬の使用に関しては CPM、CsA それぞれについて投与下での寛解維持率について検討した。

統計学的検討は Mann Whitney U-test と Kruskal-Wallis test を用い、p<0.05 の場合に有意であると判定した。

Table 3. Characteristics in patients with SDNS and IRNS

	SDNS n=35(41%)	IRNS n=37(45%)	p value
Age at onset (years)	5.6 (1.1~14.3)	3.8 (1.0~15.0)	0.18
Gender (M/F)	26/9	25/12	0.73
Selectivity index	0.09 (0.003~0.18)	0.09 (0.03~0.67)	0.70
Asymptomatic* ¹ /Symptomatic* ²	0/35	6/31	0.013**
Time to response to initial therapy (days)	10.3±4.6	8.3±2.3	0.009**
Time to response to initial therapy (days) <9 days/≥9 days	16/19	27/10	0.019**
Onset of subsequent relapse after initial therapy (months) ≤6mo/>6mo	33/2	7/30	8.5 × 10 ⁻¹¹ **
Allergy (%)	11	22	0.12

*¹Asymptomatic nephrotic children who were identified by chance proteinuria on a urinary screening program.

*²Symptomatic nephrotic children who presented with edema.

All of six asymptomatic children without edema and identified by chance proteinuria on a urinary screening program had an extremely favorable clinical course.

Initial remission time was significant longer in SDNS. Interval from the initial therapy to the first relapse was significantly shorter in SDNS.

結 果

1. 症例の内訳

平均発症年齢は 5.9 歳(1~13 歳), 男児 58 例, 女児 24 例であった。平均観察期間は 42.7±24.7 カ月(6~102 カ月)であった。

症例の内訳は, SRNS 群が 10 例(12%), SDNS 群が 35 例(43%), IRNS 群が 37 例(45%)であった(Table 2)。また, 経過観察期間中再発しなかった患児は 25 例(30%)であった。発症時年齢, 男女比, selectivity index, アレルギー合併率は SDNS 群, IRNS 群の 2 群間で有意差は認められなかった。入院時浮腫を伴わず 3 歳児検尿もしくは学校検尿を契機に発見された 6 例は, その後全例 SDNS には移行しなかった($p<0.05$)。また治療開始後から蛋白尿消失までの期間は平均 9.3±3.7 日(5~28 日)であり, SDNS 群のほうが IRNS 群に比して蛋白尿消失に要する期間が有意に長かった($p<0.01$)。また, SDNS 群は IRNS 群に比して国際法開始から初回再発までの期間が有意に短期間であった($p<0.01$) (Table 3)。蛋白尿消失が 9 日以上でかつ初回再発が国際法開始後 6 カ月以内の場合, SDNS 群へ移行する可能性が高く, その感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率はそれぞれ 100, 90, 95, 100%であった (Fig. 1)。また,

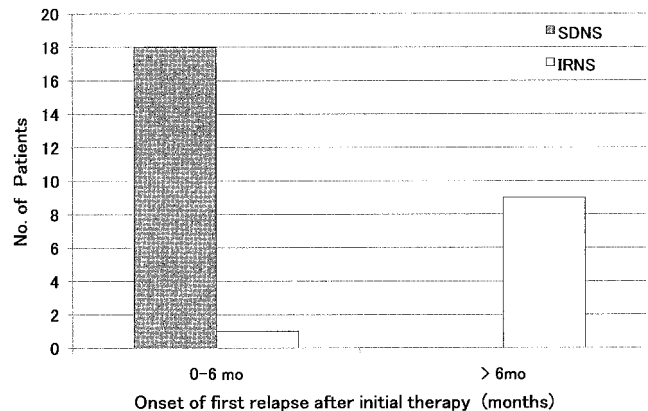


Fig. 1. Relapse pattern in patients with an initial remission time of 9 or more days

There was only one of 10 patients in the IRNS group who relapsed within 6 months, while all patients (18 patients) who developed to SDNS had a first-time relapse within 6 months.

国際法開始から 6 カ月以内に再発した患児の 82.5% (33/40) が SDNS へ移行したが, その期間再発しなかった場合の SDNS の移行率はわずか 6% (2/32) であった ($p<0.01$)。初発時の生化学検査所見での比較では, 3 群間での有意差は認められなかった (Table 2)。

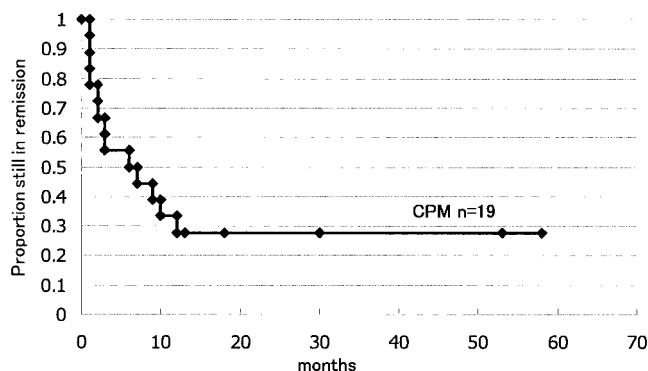


Fig. 2. Proportion of patients in sustained remission after CPM (12 weeks)

We retrospectively analyzed 19 patients who had been treated with CPM for 12 weeks (cumulative dose within 200 mg/kg) as the first-line therapy using immunosuppressive agents. Eight of 19 patients (responders : 42 %) showed long-term remission or infrequent relapsing of NS.

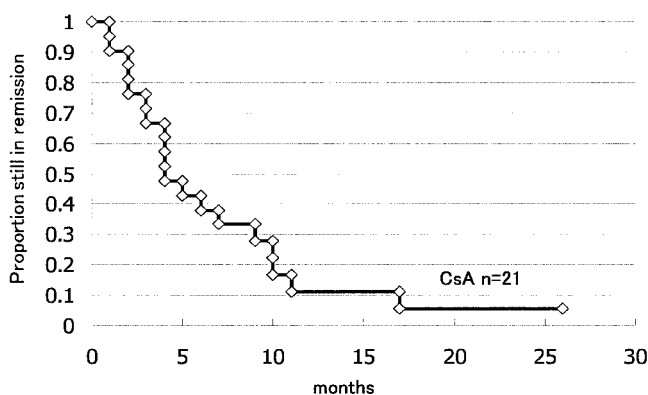


Fig. 4. Proportion of patients in sustained remission after CsA withdrawal

After CsA therapy was tapered or terminated, most patients (21/20 : 95 %) developed relapses of NS.

2. CPM 投与症例

CPM を免疫抑制薬の第一選択として使用した SDNS 患児は計 19 例であった。CPM 導入からの平均観察期間は 36.5 カ月 (10~80 カ月) で、CPM 開始後、PSL 中止可能かつ 1 回も再発を認めなかった症例は 5 例 (26 %, 平均観察期間 36.8 カ月)、非頻回再発へ移行した症例は 3 例 (16 %) であった。一方、11 例は CPM 導入後も PSL 0.5 mg/kg/2 日以下に減量不可能であったため、腎生検施行後 (10 例 : 微小変化型, 1 例 : 巣状糸球体硬化症) CsA を導入した。Fig. 2 に Kaplan-Meier 法による生存曲線を示す。

副作用として、休薬を要する白血球減少 2 例、脱毛 1 例、帯状疱疹 1 例を認めたが、出血性膀胱炎、細菌感染症、悪性腫瘍の発生は観察期間中に認めなかった。

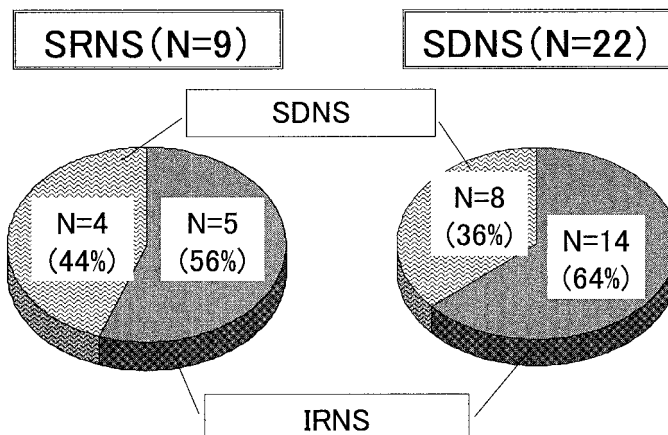


Fig. 3. Clinical course of 31 patients during CsA treatment
In the SRNS, all patients had remissions according to CsA administration. In addition, after the introduction of CsA therapy, termination of steroid therapy was achieved in 56 % of patients with SRNS, and 64 % of SDNS, respectively.

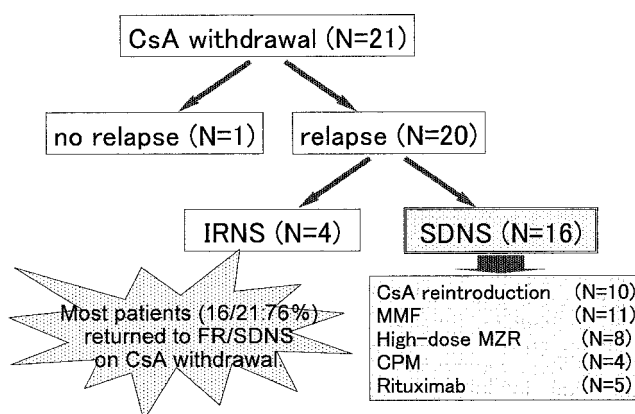


Fig. 5. Flow chart presenting the clinical course of 21 patients after CsA withdrawal

After CsA therapy was tapered or terminated, most patients (16/21 : 76 %) returned to SDNS, resulting in the reintroduction of CsA.

3. CsA 投与症例

CsA 投与を必要とした症例は計 31 例 (初発時 SRNS : 9 例, SDNS : 22 例) であり、そのなかで前述の 11 例に CPM が投与されていた。SRNS 群は CsA 投与により全例が寛解し、SRNS 群の 56 %, SDNS 群の 64 % は再発なし、もしくは非頻回再発の状態になり、ステロイド離脱が可能となった (Fig. 3)。しかし長期投与後 (平均 CsA 投与期間 26.4 カ月間) に減量・中止を試みた 21 例 (初発時 SRNS : 6 例, CPM 無効例 : 6 例を含む) では、平均観察期間 38.8 カ月間 (7~67 カ月間) の寛解維持率は減量開始後 6 カ月 40 %, 12 カ月で 10 %, 24 カ月で 5 % であり (Fig. 4)、さらに中止

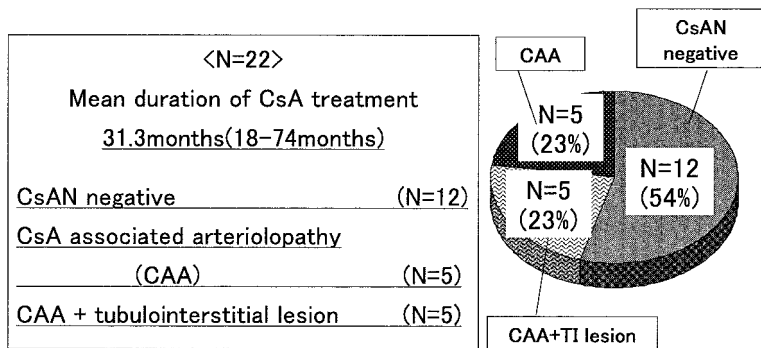


Fig. 6. The number of patients with CsA-induced nephropathy after CsA treatment

Ten of 22 patients taking CsA (mean duration 31.3 months) had chronic nephrotoxicity.

後約 80% の症例が SDNS に戻ったため (Fig. 5), CsA 再導入もしくは他の免疫抑制薬投与を余儀なくされた。CsA 投与後腎生検を施行したのは 22 例 (初発時 SRNS : 4 例, SDNS : 18 例) であった。平均投与期間は 31.3 カ月 (18~74 カ月)。そのなかで腎障害を認めなかった症例は 12 例 (54%) であり, CAA のみ認めたものが 5 例 (23%), CAA に加え尿細管間質病変を認めたものが 5 例 (23%) であった (Fig. 6)。

考 察

国際法は 1960 年代にその原法が作成され¹⁾, 以後各国の小児腎臓病グループあるいは個々の臨床家がこの方法をそのまま, あるいは改変して用い, 小児特発性 NS に対する初発時ステロイド療法におけるゴールドスタンダードとみなされてきた。実際, わが国においても日本小児腎臓病学会評議員に対するアンケート調査では約 60% の施設が国際法に準じたステロイド投与を行っている⁴⁾。国際法の利点は, 免疫抑制薬の適応とされる SDNS 患者の選別が早期につけられることであり, 今回の検討では国際法開始から蛋白尿消失までの日数 (9 日以上) と 6 カ月以内の早期再発が SDNS への移行の危険因子と思われた。同様の結果は欧米を中心に散見されるが, われわれが検索しえた限りでは本邦における報告は存在しない。SDNS へ移行した場合, 肥満, 成長障害, 高血圧, 糖尿病, 骨粗鬆症, 副腎不全などのステロイドによる薬物有害反応は高率となり, 患者の肉体的, 精神的 QOL は著しく低下してしまう。したがってその頻度を低下させるべく, すでに国内外で NS の初期治療に関して国際法と比較した複数のコントロールスタディが行われている。1988 年に Ueda ら⁵⁾が, さらに 1993

年にはドイツの小児腎疾患研究グループ (Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie : APN) が⁶⁾, 国際法と長期投与法 (Ueda ら : PSL 60 mg/m²/日を 4 週間連日投与後, 引き続き 60 mg/m²/日を隔日投与にて 4 週間, 以後 4 週ごとに 10 mg/m²/日ずつ減量して中止, APN : PSL 60 mg/m²/日 6 週間連日投与後, 引き続き 60 mg/m²/日を隔日投与にて 6 週間) の比較検討をしており, 治療中止後 6 カ月以内の再発率は両者とも国際法と比べて明らかに低かったと報告している。さらに 2007 年の Cochrane review⁷⁾においてもステロイドの投与期間を延長 (最大 7 カ月) することにより再発のリスク

が減少すると報告している。われわれも, PSL 中止後早期に再発する症例は頻回再発する可能性が高い^{8,9)}と考へ, 再発治療としては長期漸減法を使用してきた。しかし, ここにはいくつかの問題点もあげられる。1 つ目はこれまでの研究はステロイドの有害事象については厳密に解析していない点であり, 2 つ目は特発性 NS の 30% 前後は初期治療後に再発しないため⁸⁾, すべての症例に長期ステロイド投与を行うことには疑問が残る点である。一方, 本邦において平成 19 年度より国際法 (2 カ月), 長期投与法 (6 カ月) の有効性, 安全性を比較検討する全国多施設ランダム化比較試験が開始されており, その結果が待たれるところである。

現在わが国で SDNS に対して頻用されている免疫抑制薬としては, CPM, CsA, ミゾリビン (mizoribine : MZR) の 3 剤があげられる。これらの薬剤の選択は, その効果や薬剤有害反応を考慮し, 主治医や患者・家族の判断で決定されるべきであるが, MZR はその有効率の低さのため, CPM は性腺機能障害や催腫瘍性などの副作用のために, 最近では CsA を第一選択とする小児腎臓病専門医が多くなってきている⁴⁾。確かに CsA 投与により大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能である^{8,10~12)}が, 過去の報告において再発抑制効果は CsA 依存性とされている¹⁰⁾。実際, 今回の検討においても CsA の寛解維持率は減量開始後 24 カ月でわずか 5% であり, 驚くことに約 80% が再び SDNS へ移行しその半数が CsA 再投与を要した。したがって CsA を導入する場合, 長期投与後 SDNS へ戻った際の治療戦略まで念頭に置かなければならない。しかし, 有病期間が長いとされる低年齢から CsA を開始するほど長期・大量投与が必要となるため, 高率に CsA 腎症を引き起こすことは容易に予測可能である^{13,14)}。また, 成長障害を避ける観点から最もステロイド減量を要求される思春期に

入る前に、すでに CsA 腎症のため、その継続が困難となる事態は避けなければならない。よって、CsA の代替療法として近年注目されているミコフェノール酸モフェチル¹⁵⁾やリツキシマブが難治性 NS に保険適用となるまでは、年少児からの CsA 導入は慎重に行うべきであると思われる。一方、近年 Ishikura らは frequent-relapsing nephrotic syndrome (以下、FRNS)/SDNS を対象とした 24 カ月の CsA 治療に関するランダム化比較試験で、われわれと同様のトラフモニタリングによる治療でも CsA 腎症発症の頻度は比較的 low、さらに、CsA 投与中に FR/SDNS から離脱可能であった患者の CsA 減量・中止後の経過を観察したところ、約 45% の症例は非頻回再発型となったと報告している¹⁶⁾。しかし、この報告は SRNS 患児が含まれておらず、観察期間も 24 カ月間と短いため、本検討との比較は困難である。

強力なアルキル化薬である CPM は、すでに 30 年以上にわたって FRNS や SDNS に対して使用されてきており、FRNS に対する有用性は Barratt ら¹⁷⁾やそのほかの報告で明らかである¹⁸⁾。また、SDNS に対する有用性はこれまで一般的に低いとされてきたが^{19~21)}、過去の報告はいずれも CPM 投与後の長期寛解率のみに焦点が当てられている。確かに長期寛解率は過去の報告において 20~30% 前後であり、われわれと同様に低率であった。しかしながら、約半数の症例がステロイドからの離脱、頻回再発からの離脱が可能であり、さらに、以前のわれわれの検討にて再発時の PSL 投与量 1 mg/kg/2 日未満の患児においては特に高い有効率を認めた²²⁾ということを考慮すると、SDNS に対しても対象を選別すれば CPM を第一選択薬とすることを考えてもよいと思われた。ただし、先に述べた CsA 投与症例 21 例のなかには初発時 SRNS 6 例、CPM 無効例 6 例が含まれているため、CPM 単独投与例と比較して疾患活動性が高かった可能性がある。したがって、本検討において CsA と CPM の効果を比較することは困難であり、その解釈には注意を要する。また、CPM の使用に関してはその副作用、なかでも性腺機能障害や催腫瘍性に注意しなければならない。まず、性腺機能障害についてであるが、性別、年齢、CPM 累積投与量が問題となる。つまり、女児より男児、特に思春期以降に使用した場合に性腺障害が発生しやすい。男児における性腺機能障害が発生するとされる年齢

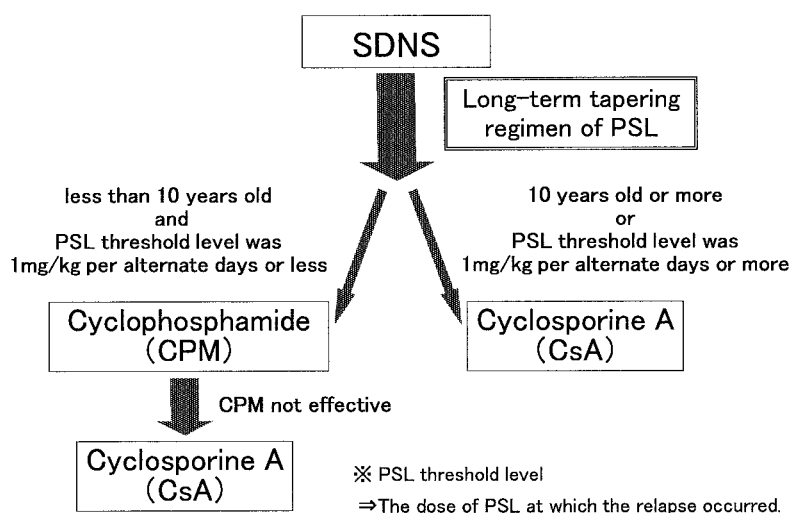


Fig. 7. Treatment strategy to SDNS

CPM as first-line therapy of immunosuppressive agents may be attempted if the patients are prepuberty and their PSL threshold levels are 1 mg/kg per alternate days or less. If possible, we recommend that CsA is given only to midpubertal children with SDNS.

別の最小累積投与量は、思春期前 300~400 mg/kg、思春期 100~200 mg/kg、性成熟期 0~100 mg/kg とされ²³⁾、女児においては思春期前の投与では発生がなく、性成熟期にのみ 300~400 mg/kg とされている²⁴⁾。したがって、われわれの投与方法〔思春期以前(10 歳未満)に累積投与量 200 mg/標準体重 kg 未満〕では、性腺機能への影響は少ないと考えられている。また、催腫瘍性に関してであるが、小児期 NS での CPM 使用における悪性腫瘍の報告は、6 歳の男児に対して計 4 年間、総投与量 49.5 g ときわめて長期大量投与した結果、膀胱癌を発症した 1 例のみである²⁵⁾。

以上より、小児の SDNS に対しては思春期での CsA の使用を視野に入れ、保護者に十分なインフォームド・コンセントを行った後、年少児、特に再発時の PSL 投与量が 1 mg/kg/2 日未満に対して CPM を考慮し、CsA 導入は年長児以外は可能な限り温存するのが望ましい。また、CsA を年少児から導入する場合は、休薬を挟みながら使用する点と、思春期を過ぎた場合 CPM の使用時期を逸してしまう点を考慮に入れるべきである (Fig. 7)。

結 語

1) 国際法に従い初期治療を行った特発性ネフローゼ症候群 82 例の臨床的検討を行った。国際法開始から蛋白尿消失までの日数と 6 カ月以内の再発の有無が SDNS 移行の予測に有用であった。

2) 有病期間が長い小児のネフローゼ症候群においては、特に成長障害の防止という観点から思春期でのCsAの使用を視野に入れ、年齢、性別、ステロイド依存度を考慮したテーラーメイドの免疫抑制薬の使用法が望まれる。

稿を終えるにあたり、統計処理にご協力を賜った京都大学大学院医学研究科 作間未織先生に心より深謝致します。また、本論文を作成するにあたり懇篤なるご指導とご校閲を賜りました東京慈恵会医科大学小児科学講座 井田博幸教授に心より御礼申し上げます。

文 献

- Bamett HL. The natural and treatment history of glomerular diseases in children—what can we learn from international cooperative studies? A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Proceeding of the Sixth International Congress of Nephrology*, Basel : Karger, 1976 : 470-485.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988 ; 1 : 380-887.
- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 561-564.
- 飯島一誠. 頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の薬物療法. *小児科* 2007 ; 44 : 153-159.
- Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, Niinomi Y, Nonoda T, Matsumoto J, Ohnishi M, Yasaki T. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 122-126.
- Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 357-361.
- Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2007 ; CD001533, Review.
- Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome : report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 769-776.
- Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N. Early identification of steroid dependency in Japanese children with steroid-sensitive nephrotic syndrome undergoing short-term initial steroid therapy. *Pediatr Nephrol* ; in press.
- Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 474-477.
- Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 249-252.
- Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13 : 33-38.
- 藤永周一郎, 大友義之, 赤司俊二, 金子一成. 小児期のネフローゼ症候群におけるシクロスポリン腎障害. *日児腎誌* 2004 ; 17 : 10-15.
- Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 666-670.
- Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, Kaneko K. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 21 : 71-76.
- Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children : a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-1173.
- Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970 ; 2 : 489-482.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 1102-1106.
- Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1147-1150.
- Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K, Timmermann K, Müller-Wiefel DE. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 772-775.
- Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 592-597.
- 藤永周一郎, 平野大志, 原 聡, 染谷朋之介, 大友義之, 清水俊明, 金子一成. 思春期前のステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロフォスファミド投与の検討. *日児腎誌* 2007 ; 21 : 1-5.
- Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA* 1988 ; 259 : 2123-2125.
- Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 271-282.
- Nakamoto T, Kasaoka Y, Ikegami Y, Usui T. Invasive bladder cancer after cyclophosphamide administration for nephrotic syndrome—a case report. *Hiroshima J Med Sci* 2000 ; 49 : 121-123.