

小児期重症ループス腎炎の寛解導入療法および維持療法におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性

喜瀬 智郎*¹ 吉村 仁志*^{1,2}

Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy for juvenile onset severe lupus nephritis

Tomoo KISE*¹ and Hiroshi YOSHIMURA*^{1,2}

*¹Department of Pediatric Nephrology, Prefectural Okinawa Nanbu Medical Center and Children's Medical Center,

*²Department of Pediatric Nephrology, Prefectural Okinawa Chubu Hospital, Okinawa, Japan

要 旨

小児期発症の重症ループス腎炎の寛解導入、維持療法においてミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil : MMF)を投与し検討した。

方 法 : 沖縄県立中部病院小児科および沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児腎臓科に入院し、腎生検にて International Society of Nephrology/Renal Pathology Society によるループス腎炎 2003 年分類における III または IV 型と診断した症例に対し、ステロイドパルス療法(30 mg/kg/day, 最大量 1 g/day)を 6 または 9 回施行し、終了後プレドニゾロンと MMF を開始した。MMF は 300 mg/m²から開始し、副作用がないのを確認して 1~2 週間で 1 g/m²まで増量し 2 年間投与後、漸減中止とした。プレドニゾロンは 1 mg/kg/day(最大量 60 mg/day)から開始し、臨床症状、検査結果により漸減した。治療開始から 6 カ月を寛解導入、6 カ月から 2 年間で維持療法として検討した。パラメータとして血清補体価(C3, C4)、尿蛋白/クレアチニン比、血清アルブミン、腎機能(BUN, Cr)、抗二重鎖 DNA 抗体、経口ステロイド投与量を用いて治療効果判定を行った。2 年間投与終了後再生検を行った。

結 果 : 12 例に寛解導入療法を行った。男児 6 例、女児 6 例、平均年齢は 12.66±1.72 歳であった。寛解導入期ではすべてのパラメータが有意に改善した(p<0.05)。維持療法で 2 年間観察したのは 10 例で、寛解導入期と比較して悪化したパラメータはなく、全例で寛解を維持していた。再生検は 5 例で施行し 4 例で病理組織の改善がみられた。副作用は脱毛が 3 例、感染症で帯状疱疹 3 例、発熱で菌血症を疑い入院を要したのが 2 例であった。消化器症状、白血球減少はなかった。MMF を中止した例はなかった。

結 論 : MMF は小児期発症の重症ループス腎炎の寛解導入、維持療法において有用であることが示唆された。

Objective : The aim of the present study was to evaluate the efficacy of mycophenolate mofetil (MMF) in the induction and maintenance therapy for juvenile onset severe lupus nephritis.

Methods : Children with severe focal, and diffuse proliferative lupus nephritis were treated with prednisolone (initial dose ; 1 mg/kg/day, maximum dose ; 60 mg/day) and MMF (initial dose ; 300 mg/m²/day, increased to 1 g/m²/day) for 24 months after high-dose intravenous methylprednisolone (30 mg/kg/day). Urinalysis was performed, and renal function, and albumin were evaluated. Serum anti-double-stranded DNA antibody, and also serum C3 and C4 were measured. The duration of induction therapy was defined as the initial 6 months after treatment. The duration of maintenance therapy was defined as 18 months after induction therapy.

Results : Twelve children (mean age 12.6±1.7 years) were treated with induction therapy. With 6 months of

induction therapy, urine protein, and serum anti-double-stranded DNA antibody, decreased significantly ($p < 0.05$), renal function improved, and albumin, serum C3 and C4 increased significantly ($p < 0.05$). Ten children received maintenance therapy. No patients had renal flares during maintenance therapy. The mean prednisolone dose was tapered to 9.2 ± 2.3 mg/day. Among 5 patients who had a second biopsy after MMF therapy, 4 showed a significant reduction and one had no change in histology. Major infection episodes occurred in 5 patients: Herpes zoster in 3 patients, bacteremia in 2, and hair loss in 3, respectively. No patients discontinued MMF therapy.

Conclusions: MMF is an effective induction and maintenance therapy for juvenile onset severe lupus nephritis.

Jpn J Nephrol 2012; 54: 86-93.

Key words: mycophenolate mofetil, juvenile onset, severe lupus nephritis, induction and maintenance therapy

はじめに

全身性エリテマトーデス(以下, SLE)は, 15~20%が16歳未満の小児期に診断されるといわれる¹⁾。小児期発症例は成人と比較して重症であることが多く, 血尿や蛋白尿など尿所見の異常や腎機能障害は SLE 罹患児の 60~80%でみられ²⁾, 成人例と比較して有意に多いとされる³⁾。腎炎のなかでも International Society of Nephrology/Renal Pathology Society によるループス腎炎の 2003 年分類(以下, WHO 2003 年分類)において III, IV 度の重症ループス腎炎が多く, 末期腎不全に至る例は 18~50%という報告もある⁴⁾。

重症ループス腎炎の治療において, 近年ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF)が注目されており, シクロホスファミド間欠パルス静注療法(intravenous pulse cyclophosphamide: IVCY)と比較して, 寛解導入療法, 維持療法としては少なくとも効果は同等で, 副作用は少ないといわれるようになった⁵⁾。しかし小児例の報告は少数である⁶⁾。

今回われわれは, 小児期重症ループス腎炎初発例に対して治療開始時より MMF を使用し(寛解導入療法としてステロイドパルス療法と MMF, 維持療法としてステロイドと MMF の併用), 有効であったので報告する。

対象と方法

2004 年 4 月から 2010 年 3 月までの期間に, 沖縄県立中部病院小児科および沖縄県立南部医療センター・こども医療センターに入院し, SLE の診断基準を満たした症例のうち WHO 2003 年分類にて III(A), IV, IV(+V)型と診断した症例を対象とした。また, SLE の活動性の指標として SLE disease activity index (SLEDAI)⁷⁾や Austin ら⁸⁾の activity index を評価した。検尿異常または腎機能障害がある場

合に腎生検を行い, MMF 投与 24 カ月以後に再生検を施行した。

寛解導入療法はステロイドパルスを 6 または 9 回施行後, プレドニゾロンと MMF の併用を行った。ステロイドパルス療法は 30 mg/kg/day, 最大量 1 g/day とし, 回数は患児の状態, 腎生検所見や補体の回復にて決定した。プレドニゾロンは 1 mg/kg/day (最大量 60 mg/day) から開始し, 臨床症状, 検査結果が悪化していなければ 4 週間ごとに 10%ずつ漸減した。MMF は 300 mg/m²から開始し, 副作用がないのを確認して 1, 2 週間で 1 g/m²まで増量して 2 年間投与した後, 漸減中止とした。

当院倫理委員会の承認およびすべての患児と保護者にインフォームド・コンセントを得て MMF を使用した。

治療効果と薬剤の副作用を評価するために, 臨床症状と検査結果の評価は, 治療開始後は 2 週間ごとに 2 回, その後は 1 カ月ごとに行った。検査は検尿(尿蛋白/クレアチニン比を含む), 血算, 血清クレアチニン, 血清尿素窒素, 電解質, トランスアミナーゼ, 血清アルブミン, 抗二重鎖 DNA 抗体, 補体(C3, C4)を行った。

寛解導入療法は MMF 導入から 6 カ月, 維持療法は MMF 導入から 24 カ月を検討期間とした。

統計的な差は対応のある *t* 検定(両側検定)によって確認した。 $p < 0.05$ を統計学的に有意であると判断した。

結 果

対象は 12 例で男児 6 例, 女児 6 例であった。12 例の SLE 発症時の背景を Table 1 に示した。SLE 診断時の平均年齢は 12.66 ± 1.72 (10~15) 歳であった。観察期間の中央値は 24 カ月(9~84 カ月)で, MMF 投与期間の中央値は 20 カ月(9~28 カ月)であった。

全例診断時より顕微鏡的血尿または蛋白尿を呈しており, ステロイドパルス療法開始直前または直後に腎生検を

Table 1. Clinical characteristics and laboratory data of patients before therapy

Patient	Gender	Age (yrs)	Renal biopsy	Activity Index	BUN (mg/dL)	Cr (mg/dL)	Alb (g/dL)	Up/Ucr	U-RBC (/HPF)
1	F	15	IVG(A)	14	8	0.4	3.4	2	30~49
2	F	12	IVG(A)	12	35	1.3	2.2	5.1	20~29
3	F	12	IVG(A)	19	20	1.1	1.9	9	>100
4	F	11	IVG(A)	15	15	0.6	3	2.3	>100
5	M	10	IVG(A)	12	11	0.5	2.6	1.4	20~29
6	M	14	IVG(A)	13	46	1.3	3	0.8	30~49
7	F	13	III(A)	7	11	0.5	4.1	0.1	20~29
8	F	13	IVG(A)+V	19	17	0.6	2.3	7.9	>100
9	M	13	IVG(A)	10	51	1.8	3.2	0.7	>100
10	M	14	IVG(A)	12	64	1.4	2.3	9	50~99
11	M	10	IVG(A)	10	13	0.5	1.7	2.7	>100
12	M	15	IVG(A)+V	16	55	1.7	1.4	3.9	>100

Renal biopsy : renal histologic WHO lupus nephritis classification

施行した。腎生検の結果は 2003 年 WHO 分類で III(A)型が 1 例, IVG(A)型が 9 例, IVG(A)+V型が 2 例であった。activity index は III型が 7, IV型は 10~19 であった。Table 2 には治療開始前, 治療開始後 6 カ月, 12 カ月の SLEDAI スコアを示した。治療開始前の SLEDAI スコアは平均 26.1 であり, 6 カ月, 12 カ月時ともに改善がみられた。

診断時に 3 例で重篤な腎外症状がみられた。内訳は心筋症 1 例, 凝固延長 1 例, 黄体出血 1 例であった。

治療効果の判定は, 血清 C3, C4 値, 尿蛋白/クレアチニン比, 腎機能(尿素窒素, 血清クレアチニン), 血清アルブミン値, 抗二重鎖 DNA 抗体, 経口ステロイド投与量で行った。

1. 寛解導入療法

対象症例は 12 例であった。発症時, MMF 開始 6 カ月後の検査所見を Fig. 1A, 1B に示した。

血清補体価は, C3 が発症時 26.5 ± 8.92 mg/dL, 6 カ月後には 101 ± 16.1 mg/dL と有意に上昇した ($p < 0.05$)。C4 も同様に発症時 1.9 ± 1.45 mg/dL, 6 カ月後には 18.3 ± 8.48 mg/dL と有意に上昇した ($p < 0.05$)。

尿蛋白/クレアチニン比は, 発症時が 3.74 ± 3.23 , 6 カ月後は 1.72 ± 1.19 と有意に減少がみられた ($p < 0.05$)。

血清アルブミン値は発症時 2.59 ± 0.78 g/dL, 6 カ月後が 3.80 ± 0.38 g/dL と有意に増加した ($p < 0.05$)。

腎機能は, 尿素窒素が発症時 28.3 ± 20.1 mg/dL, 6 カ月後では 16.1 ± 4.1 mg/dL と有意に低下していた ($p < 0.05$)。血清クレアチニンは発症時が 0.94 ± 0.51 mg/dL, 6 カ月後が 0.57 ± 0.13 mg/dL と有意に低下していた ($p < 0.05$)。

抗二重鎖 DNA 抗体は発症時 341 ± 96.7 IU/L, 6 カ月後

Table 2. SLE disease activity index (SLEDAI) scores

Patient	Baseline	6 months	12 months
1	24	17	17
2	44	12	8
3	23	14	16
4	30	2	2
5	26	16	2
6	25	12	4
7	20	6	8
8	22	16	4
9	20	12	12
10	27	16	12
11	25	8	
12	27	16	
Mean	26.1	12.2	8.5

が 15.9 ± 10.1 IU/L と有意に低下していた ($p < 0.05$)。

経口ステロイドの投与量は治療開始時が 36.3 ± 10.3 mg/day であり, 6 カ月後は 12.3 ± 3.95 mg/day と有意に減少していた ($p < 0.05$)。

2. 維持療法

対象症例は 10 例であった。発症時, MMF 開始 6 カ月時, 24 カ月時の検査所見を Table 3 に示したが, すべての検査値で 24 カ月時は発症時と有意差をもって改善していた。

血清補体価は C3 が発症時 26.5 ± 8.92 mg/dL, 6 カ月時には上昇, 24 カ月時は 88.3 ± 12.6 mg/dL と正常値を維持していた。C4 は発症時 1.9 ± 1.45 mg/dL であり, 6 カ月時には上昇, 24 カ月時は 13.7 ± 5.30 mg/dL と正常値を維持していた。

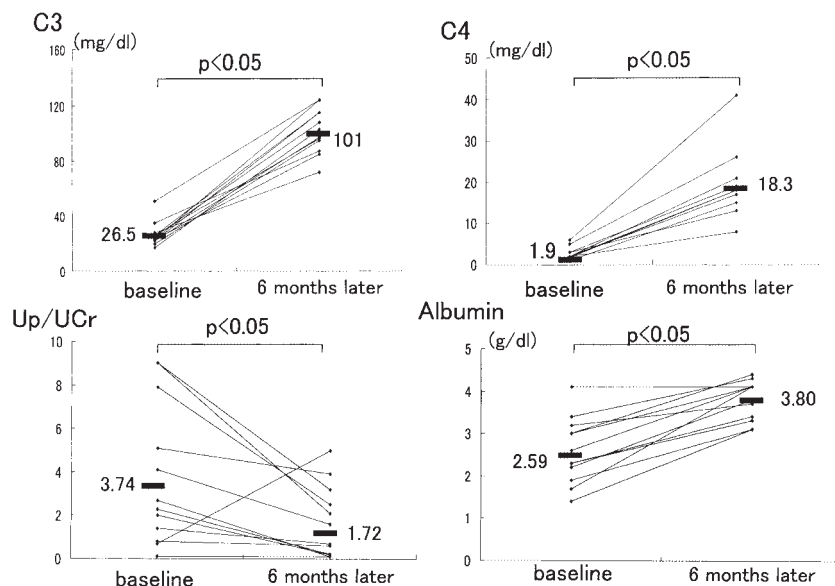


Fig. 1A. Values of parameters at baseline and at 6 months later in follow-up patients

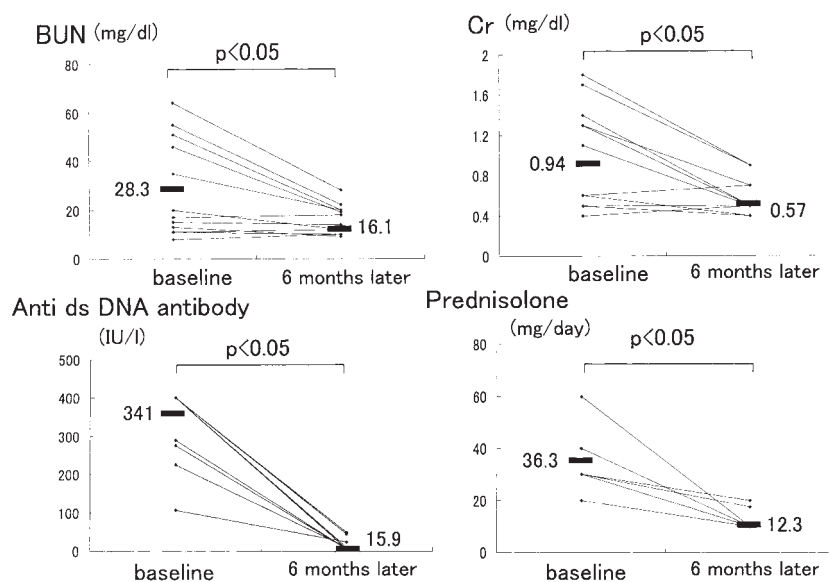


Fig. 1B. Values of parameters at baseline and at 6 months later in follow-up patients

尿蛋白/クレアチニン比は発症時 3.74 ± 3.23 , 6 カ月時は減少, 24 カ月時は 0.5 ± 0.67 とさらに減少した。

血清アルブミン値は発症時 2.59 ± 0.78 g/dL, 6 カ月時に上昇, 24 カ月時は 4.03 ± 0.35 g/dL と正常値を維持していた。

腎機能は, 尿素窒素が発症時 28.3 ± 20.1 mg/dL, 6 カ月時に正常値へ改善, 24 カ月時は 11.0 ± 2.10 mg/dL と正常値を維持していた。血清クレアチニンは発症時 0.94 ± 0.51 mg/mL, 6 カ月時には改善し 24 カ月後は 0.57 ± 0.11 mg/mL と正常値を維持していた。

抗二重鎖 DNA 抗体は発症時 341 ± 96.7 IU/L, 24 カ月後は 13.8 ± 10.3 IU/L と有意に減少した ($p < 0.05$)。

経口ステロイド投与量は治療開始時 36.3 ± 10.3 mg/day, 6 カ月時に減量できており, 24 カ月時は 9.2 ± 2.3 mg/day まで減量できていた。

Fig. 2A, B に 12 症例のステロイドパルス療法からその後の経口ステロイド量と併用薬を示した。症例 9, 10, 12 において蛋白尿や高血圧の治療目的でエナラプリルを併用した。これは高血圧と蛋白尿減少効果をねらって使用したもので, 血清学的病勢悪化と連動したものではないと判断している。

Fig. 3 に治療開始 6 カ月時と 12 カ月時の C3, C4, 抗二重鎖 DNA 抗体, 経

Table 3. Comparison of parameters at baseline, 6-month follow-up, 24-month follow-up

Variable	baseline (n=12)	6 months (n=12)	24 months (n=10)	p value
C3(mg/dL)	26.5 ± 8.92	101 ± 16.1	88.3 ± 12.6	< 0.05
C4(mg/dL)	1.9 ± 1.45	18.3 ± 8.48	13.7 ± 5.30	< 0.05
Up/Ucr	3.74 ± 3.23	1.72 ± 1.19	0.5 ± 0.67	< 0.05
Albumin(g/dL)	2.59 ± 0.78	3.80 ± 0.38	4.03 ± 0.35	< 0.05
BUN(mg/dL)	28.3 ± 20.1	16.1 ± 4.1	11.0 ± 2.10	< 0.05
Cr(mg/dL)	0.94 ± 0.51	0.57 ± 0.13	0.57 ± 0.11	< 0.05
Anti dsDNA antibody(IU/L)	341 ± 96.7	15.9 ± 10.1	13.8 ± 10.3	< 0.05
Prednisolone(mg/day)	36.3 ± 10.3	12.3 ± 3.95	9.2 ± 2.3	< 0.05

$p < 0.05$ for comparison baseline and 24 months

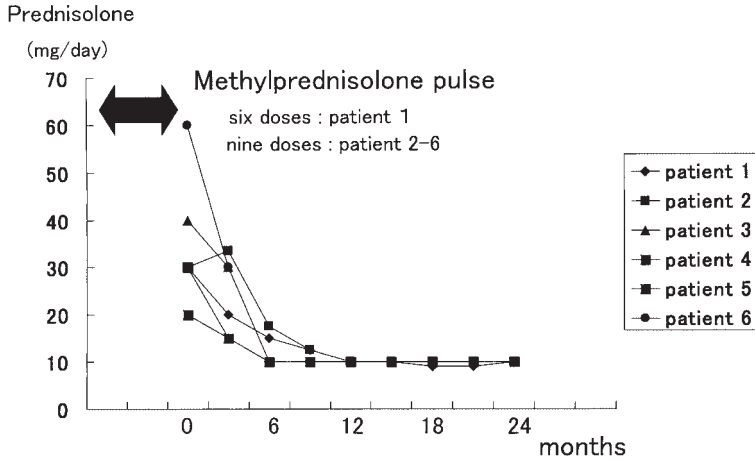


Fig. 2A. Prednisolone dose(mg/day) in patients(1-6)

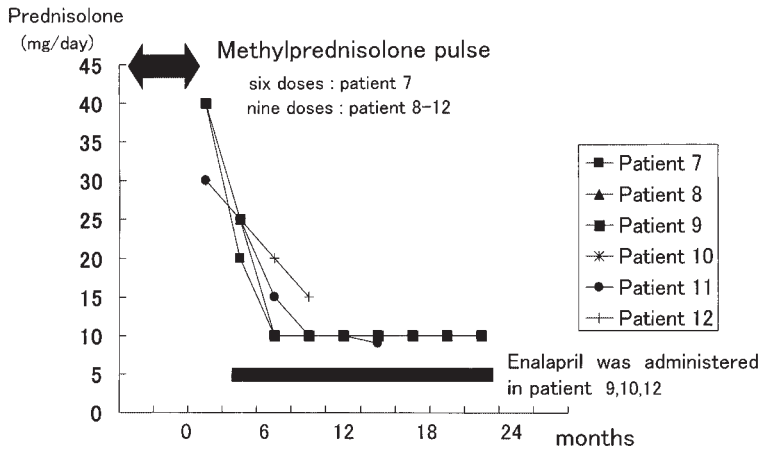


Fig. 2B. Prednisolone dose(mg/day) in patients(7-12)

口ステロイド投与量を示したが、すべての指標において悪化例はみられなかった。

MMF 投与 24 カ月以降に再生検を施行したのは 5 例であった (Table 4)。症例 3 は再生検にて分類上は IV 型であったが、activity index は 19 から 6 に改善していた。他の 4 例は WHO 2003 年分類、activity index のいずれにおいても改善がみられた。

3. MMF の副作用 (Table 5)

24 カ月の観察期間において、白血球減少、肝障害、高尿酸血症を認めた症例はなかった。消化器症状を認めた症例もなく、脱毛の訴えは 3 例でみられたが、全例薬剤を中止することなく改善した。感染症は、帯状疱疹発症が 3 例、発熱で菌血症を疑い入院を要した例が 2 例あった。副作用はいずれも寛解導入期にみられた。

考 察

重症ループス腎炎の治療は、ステロイドがその中心となり、腎機能の保護のためにも遅滞なく治療を開始すべきとされ、中等度から重症例ではステロイドパルス療法が推奨される⁹⁾。ステロイド療法は効果的であるが、高血圧、成長障害、骨粗鬆症、無腐性骨壊死、感染症、眼合

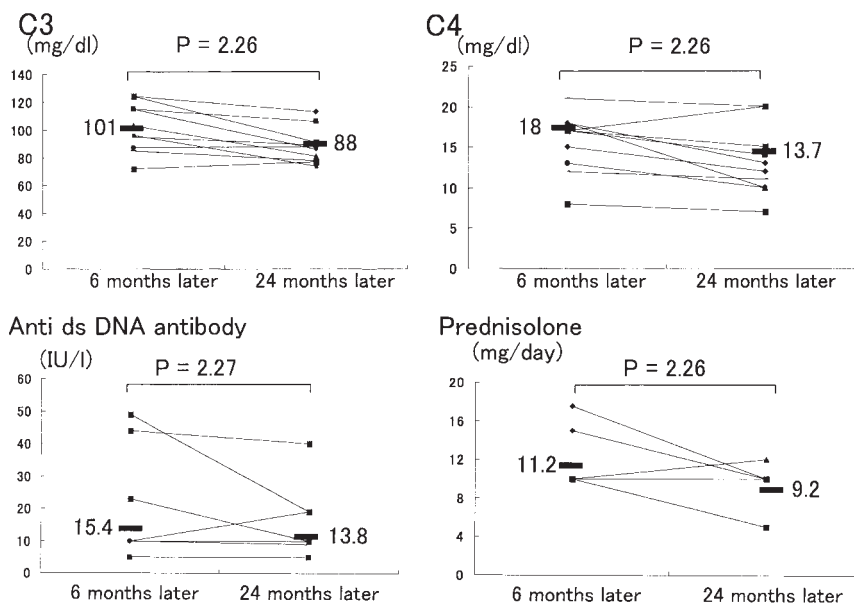


Fig. 3. Values of parameters at 6 months and 24 months later in follow-up patients

Table 4. Renal histologic WHO lupus nephritis classification pre/post treatment

Patient	Initial renal biopsy	Follow-up renal biopsy (24 months follow-up)
3	Activity index IVG(A) 19	IVG(A) 6
4	Activity index IVG(A) 15	II 4
5	Activity index IVG(A) 12	II 3
7	Activity index III 7	I 0
8	Activity index IVG(A) + V 19	II 5

併症(緑内障, 白内障)などの副作用が知られており⁸⁾, 治療開始から 6~8 週では 0.5 mg/kg/day 程度まで減量すべきとの報告もある⁹⁾。

1986 年に米国 National Institute of Health (NIH) が成人の重症増殖性ループス腎炎に対して, ランダム化比較試験の結果に基づいたステロイドパルス療法と IVCY の併用療法が有効であると報告し¹¹⁾, その導入により腎機能の予後とステロイドの副作用は著しく改善した。しかしその一方で, 無月経, 重篤な感染症, 膀胱障害, 悪性腫瘍など IVCY による副作用¹²⁾, さらに IVCY 3 カ月ごとの維持療法中の再燃¹³⁾も問題となってきた。

2000 年以降 MMF の有効性が報告されるようになった。Chan らはびまん性増殖性ループス腎炎の寛解導入および維持療法において, MMF がシクロホスファミドとそれに続くアザチオプリン内服治療と同等の効果を示したと報告した¹⁴⁾。Ginzler らは成人 140 例における検討で MMF による 24 週間の寛解導入は IVCY と比較してより効果的で安全であると結論づけている¹⁵⁾。その後の報告では, 寛解導入療法における効果は MMF と IVCY は同等であるとの報告が相次ぎ^{16~18)}, 成人領域では「MMF は寛解導入療法としては IVCY と少なくとも効果が同等で副作用は少ない」という評価になっている。

小児期発症の重症ループス腎炎においても成人同様の効果が期待されるが, 報告例は少数である。Falcini らは, 5~18 歳で診断された SLE 症例 26 例に対し MMF を投与し (500 mg/day から開始し 1.5~2 g/day まで増量) 1 年間フォローした結果, 26 例中 14 例でステロイド減量効果を認めたが, MMF 開始時腎障害のなかった 17 例中 4 例で腎炎の進行を認めたと報告している¹⁹⁾。Hobbs らは, 腎生検で WHO 2003 年分類において II 度と診断した症例にステ

Table 5. Adverse events

	Phase	Prednisolone (mg/day)	Mycophenolate mofetil (mg/day)
Herpes zoster			
Patient			
6	Induction	40	1,000
8	Induction	40	500
10	Induction	30	1,000
Fever (suspect of sepsis)			
Patient			
3	Induction	20	1,500
10	Induction	15	1,000
Alopecia			
Patient			
3	Induction	30	1,500
6	Induction	20	1,000
8	Induction	40	1,000

Induction phase : six months after methylprednisolone pulse therapy

ロイドパルス 3 回, ヒドロキシクロロキン, 経口ステロイドに加えて MMF を使用し (投与量は 300~600 mg/m²), 6 カ月後, 症状の改善, 病理組織の改善 (I 度, 再生検は 6 例中 1 例のみ) をみたと報告している²⁰⁾。Buratti らは, 再燃したループス腎炎に MMF を使用し (投与量は 1.25~2.25 g/day), V 度の腎炎には効果があったが IV 度の腎炎の進行を抑制することはできなかつたと述べている²¹⁾。以上のように, 小児例では MMF の使用時期が一定ではなく, 重症ループス腎炎に対して必ずしも効果的ではないという報告がみられる。

これらの報告に対して, われわれの研究では十分な効果をあげることができたと考える。寛解導入療法において, 12 例全例で検査データの改善と経口ステロイドの減量という結果を得ることができた。以前われわれが重症ループス腎炎に対して IVCY を行った報告では, 11 例に同療法を行い, 1 年以上経過した 8 例のうち経過良好は 4 例, 残り 4 例は維持療法中に再燃し, IVCY の再導入を行っている¹³⁾。それに比して自験においては MMF 投与中の再燃は観察されず, MMF が IVCY よりも有効であった。報告例よりも良い結果が得られた要因としては, MMF の投与量に差はないことから, 病初期からステロイドパルス療法を開始し, 病勢の管理をしっかりと行ったことが考えられる。Paredes は, Pecoraro らが 10 例の新たに診断されたループス腎炎の患児にステロイドパルス療法と MMF, ステロイド内服治療を行い, 蛋白尿の改善とステロイド減量の効果を得たとしている²²⁾。

維持療法においても、検査値は悪化することなく、ステロイドも増量することなく目標である 0.5 mg/kg/day 以下 (実際には 10 mg/day) を維持することができた。小児期発症ループス腎炎の維持療法において、MMF を使用し 2 年以上経過観察を行った報告は Fujinaga ら²³⁾ が 3 例、Dittrich ら⁶⁾ が 4 例と少なく、10 例の経過観察ができた本研究は MMF の有用性を示唆している。再生検にて 4 症例は組織像の改善がみられており、再生検で IV 型であった症例 3 においても activity index は著明に改善していた。再生検時、糸球体には硬化像はなかったが間質の線維化がごく一部でみられた。症例 3 は再生検施行時怠業していたことが判明しており、きちんと内服していれば WHO 2003 年分類においても組織像の改善がみられたかもしれない。怠業をどう防いでいくかも今後の課題となろう。

副作用については、MMF を中止するほどの重篤例はみられなかった。帯状疱疹が 12 例中 3 例 (25%)、発熱による入院が 12 例中 2 例 (16.7%) みられたが、報告例では Mengong らは帯状疱疹が 19 例中 3 例 (15.8%)、肺炎、菌血症も 19 例中 3 例 (15.8%)²⁴⁾、Chan らは帯状疱疹が 32 例中 2 例 (6.3%)、入院を要する感染症も 32 例中 2 例 (6.3%)²⁵⁾ とわれわれの検討よりも少なくなっている。Mengong らの報告では、成人例に寛解導入療法として MMF 2 g/day と経口ステロイドを 6 カ月投与しており、Chan らの報告では、同じく成人例への寛解導入療法として、MMF 1 g/day と経口ステロイドを最初の 6 カ月は投与量を変更せずに行っている。これらの報告と比較すると、MMF の投与量はわれわれの検討例が多いとは言えず、ステロイドパルス療法との組み合わせが免疫抑制を強力にしていると考えられる。なお、寛解導入療法施行中は感染症には注意をしておく必要がある。

本研究の限界としては、症例数が少数であること、観察期間が 2 年と短いことがあげられる。今後は症例数を増やすとともに、MMF 終了後の再燃時の治療や怠業時の対応などを含めた長期間の治療について検討していきたい。

結 論

小児期発症の重症ループス腎炎の寛解導入療法および維持療法として、ステロイドパルス療法と MMF、ステロイドと MMF の投与は、効果的な治療法であることが示唆された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 561-577.
2. Cameron JS. Lupus nephritis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 230-249.
3. Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 556-562.
4. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North America pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation* 2001; 72: 973-978.
5. 内田啓子, 鶴田悠木. ループス腎炎. 腎と透析 2008; 64: 940-944.
6. Dittrich K, Ross S, Benz K, Amann K, Dotsch J. Experience with mycophenolate mofetil as maintenance therapy in five pediatric patients with severe systemic lupus erythematosus. *Klin Padiatr* 2009; 221: 425-429.
7. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.
8. Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 1983; 75: 382-391.
9. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 967-974.
10. 都築一夫. 治療に伴う合併症ステロイド—小児. 腎と透析 (増刊号) 2005; 59: 614-618.
11. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314: 614-619.
12. 廣村桂樹. 「腎炎, 腎症の免疫抑制療法」シクロホスファミド. 腎と透析 2009; 66: 950-952.
13. 吉村 博, 佐々木尚美, 野田信一郎, 中矢代真美, 源川隆一, 渡部幹次, 赤池治美, 伊藤太一, 金城さおり, 喜瀬智郎, 我那覇 仁, 安次嶺 馨, 国島陸意, Szer IS, Talwalkar YB. 小児期重症型ループス腎炎に対するシクロホスファミド間歇大量静注療法の効果—NIH プロトコール見直しの必要性. *日小児腎臓病学会誌* 1996; 9: 189-195.
14. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156-1162.
15. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219-

- 2228.
16. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, Pan X, Yu H. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1933-1942.
 17. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D : Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103-1112.
 18. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis : a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2010 ; 19 : 703-710.
 19. Falcini F, Capannini S, Martini G, La Torre F, Vitale A, Mangiantini F, Nacci F, Cerinic MM, Cimaz R, Zulian F. Mycophenolate mofetil for the treatment of juvenile onset SLE : a multicenter study. *Lupus* 2009 ; 18 : 139-143.
 20. Hobbs DJ, Barletta GM, Rajpal JS, Rajpal MN, Weismantel DP, Birmingham JD, Bunchman TE. Severe paediatric systemic lupus erythematosus nephritis --a single-center experience. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 457-463.
 21. Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2103-2108.
 22. Paredes A. Can mycophenolate mofetil substitute cyclophosphamide treatment of pediatric lupus nephritis? *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1077-1082.
 23. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hara S, Umino D, Someya T, Shimizu T, Kaneko K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil for children with severe lupus nephritis after low-dose intravenous cyclophosphamide regimen. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 1877-1882.
 24. Mengong LM, Hool LS, Iim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazali R, Teo SM, Wong HS, Tan SY, Shaariah W, Tan C, Morad Z. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005 ; 10 : 504-510.
 25. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK ; Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1076-1084.