

# ネフローゼ症候群と移行期医療

Transition of patients with nephrotic syndrome

木全貴久 金子一成

Takahisa KIMATA and Kazunari KANEKO

## はじめに

医療における「移行(transition)」とは一連の過程(process)を示すもので、転科(transfer)はその一部の出来事(event)であり、思春期の患者が小児科から成人診療科に移るときに必要な医学的・社会心理的・教育的・職業的必要性について配慮した多面的な行動計画であり、介助者(両親)のケアから自己管理へと移動するため目的を持って準備をするプロセスである、と1993年に米国思春期学会は定義した<sup>1)</sup>。

小児腎疾患のうち、移行期医療が必要となるのは、IgA腎症やループス腎炎などの慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome: NS)、先天性腎尿路奇形(congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT)、そして慢性腎不全などである<sup>2)</sup>。

小児の特発性NSは、かつては思春期以降に自然治癒することが多い予後良好の疾患であった<sup>3,4)</sup>。しかし最近の報告では、30~40%の症例が成人期に至っても再発を繰り返すため、移行期医療の対象疾患と考えられるようになってきた<sup>5~8)</sup>。そのため2011年に、国際腎臓学会と国際小児腎臓病学会は移行期医療に関するコンセンサス・ステートメントを発表した<sup>9)</sup>。それによれば、成人医療への移行は14~24歳が適切で、十分な準備、評価を行ってからすべきであるとされている。また移行の準備として、1)成長、教育、社会性、心理的発達の獲得後に実施する、2)成人患者の医療チームと共同で行い、家族と患者の同意を得る、3)症状や心理的に危険な時期は避ける、4)多部門の診療科の協力を得る、5)経済的な問題を解決する、6)12~14歳には準備を始める、7)発達段階、知的能力に応じて進める、といった内容が記載されている<sup>9)</sup>。しかしながら、現状にお

いて小児期発症のNSの適切な移行は進んでおらず、日本小児腎臓科医へのアンケート調査結果によると、小児腎臓科医の半数以上は移行のタイミングを20歳以降としており、約3分の1は成人診療科担当医へ紹介していなかった<sup>10)</sup>。

本稿では、小児期発症のNSにおける移行期医療の現状と課題について概説する。

## 小児期発症のネフローゼ症候群の臨床的特徴

小児期発症のNSは、わが国では1年間に小児10万人につき2~5人が発症し、小児慢性糸球体疾患のなかでは最も頻度が高い。好発年齢は2~6歳で、男児に多く(男女比2:1)、ステロイドに対する反応性は良好であるが、再発率が高い<sup>2)</sup>。また約90%が特発性NSで、組織学的には約90%が微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)である<sup>11,12)</sup>。そして約90%の症例がプレドニゾロン(prednisolone: PSL)で4週間以内に寛解するステロイド感受性ネフローゼ症候群であり、PSL投与開始後平均7日で尿蛋白は消失する。そのため、初診時には腎生検による組織診断を行わずにPSLによる治療を開始することが一般的である<sup>12,13)</sup>。

ステロイド投与で寛解が得られたとしても、40~50%の症例はステロイドの漸減中、あるいは中止後に再発するステロイド依存性ネフローゼ症候群(steroid dependent nephrotic syndrome: SDNS)や頻回再発型ネフローゼ症候群(frequency relapse nephrotic syndrome: FRNS)の臨床像を示す。成長過程の小児期における長期間の大量のステロイド投与は成長障害(低身長)を必発するため、成人に比して寛解導入時のステロイドの投与期間は短い<sup>12)</sup>。また、寛解維持を目的としてシクロスポリン(cyclosporine: CsA)、ミゾ

リビン(mizoribine:MZB), シクロホスファミド(cyclophosphamide:CPA)などの免疫抑制薬や生物学的製剤であるリツキシマブ(rituximab:RTX)を併用し, ステロイドを漸減・中止することも多い<sup>12,13)</sup>。

### 小児の微小変化型ネフローゼ症候群における薬物治療

前述のように, 小児期発症のNSは臨床的に成人発症のNSと異なる点が多いため, 治療方針にも大きな差異がある。そこで本項では小児期発症のNSの90%を占めるMCNSの薬物治療について, 成人と対比しながら以下に紹介する。

#### 1. ステロイド

成人のMCNSに対する初回治療のPSL投与期間は1~2年が一般的であるのに対して<sup>13,14)</sup>, 小児期発症のNSの初期治療としては, PSLの8週間投与(国際法)が一般的である<sup>12,13)</sup>。

#### 2. 免疫抑制薬

前述のように小児期発症のNSの40~50%はSDNSやFRNSの臨床像を呈し, ステロイドの長期投与による副作用, すなわち成長障害, 白内障・緑内障, 肥満, 高血圧, 骨粗鬆症などの副作用が問題となる<sup>6)</sup>。特に成長障害(低身長)はQOLに影響を及ぼす小児期特有の重大な副作用である。この副作用を防ぎながら寛解を維持する目的で, CsA, CPA, MZBなどの免疫抑制薬を積極的に併用することも小児期発症のNSの薬物治療の特徴である<sup>15)</sup>。

免疫抑制薬のなかでもCsAは有効性が高く, 再発抑制目的で最もよく使用されるが, 中止すると高率に再発を認める(CsA依存性)。そのため長期投与を余儀なくされることが多く, 腎毒性(CsA腎症)のリスクが高くなる。したがって, CsAを投与する場合には投与後2~3年ごとに腎生検を行うことが推奨されている<sup>12)</sup>。

一方, シクロホスファミドもCsAと同等の再発抑制効果を有するが, 出血性膀胱炎, 骨髄抑制, 発癌性などに加えて, 性腺機能障害(特に男性では累積投与量が300mg/kgを超えると高率に乏精子症を発症)といった重篤な副作用があるため, 投与は1クールに限られる<sup>16)</sup>。その他, 保険適用外ではあるが, ミコフェノール酸モフェチル, タクロリムスなどが再発抑制目的で使用されることも少なくない。

#### 3. 生物学的製剤

CsA, CPA, MZBなどの免疫抑制薬を用いても寛解を維持できない難治性のNSに対して, 生物学的製剤であるCD20モノクローナル抗体であるRTXが2014年から保険

適用となった<sup>17)</sup>。RTXは小児のSDNSにおいて再発回数やステロイド投与量を有意に抑制するが, 末梢血Bリンパ球数の回復に伴って約90%の症例で再発を認める<sup>18)</sup>。そのため, RTX治療後の寛解維持作用に関してミコフェノール酸モフェチルの有効性と安全性を評価する臨床試験(UMIN000014347)が進行中である。RTXの副作用としては, 投与後に遅発性発熱性好中球減少症をきたした症例<sup>19)</sup>や, 幼児期に単回投与した後, 長期間低ガンマグロブリン血症を呈した症例が報告<sup>20)</sup>されている。また, 現時点では長期的な有害事象が不明であるため, 幼少期からRTXを使用する際には慎重な経過観察が必要である。

### 小児期発症のネフローゼ症候群に対する移行プログラムの必要性和現状

これまで述べてきたように, 小児期発症のNS患者は寛解と再発を繰り返しながら成人期を迎えることが多く, 長期間の療養が必要となる。したがって, 小児科から成人診療科への移行, およびそのための移行プログラムの必要性は論を待たない。しかし2010年の調査では, NSに関する移行プログラムを有する施設はなく, 2施設で移行コーディネーターが配置されているのみであった(日本小児腎臓病学会評議員に対するアンケート調査)<sup>10)</sup>。また同アンケート調査のなかで, 過半数の小児腎臓病専門医が, 「成人診療科に移行させた症例について, 事前に成人診療科の担当医と治療法の違いについて話し合いをしたことはない」と回答している<sup>10)</sup>。このような状況に対して2016年, 日本腎臓病学会と日本小児腎臓病学会は合同で, 「思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド」を発表した<sup>21)</sup>。このなかでは移行プログラム作成の要点のみならず, 小児科担当医向けの「患者自身の自立を早期から促していく方法」や成人診療科担当医向けの「移行患者の診察ポイント」も述べられている。

### 小児期発症のネフローゼ症候群の移行における課題

成人のNS治療においては, ステロイドによる成長障害を考慮する必要はないため, 少量のステロイドで再発予防が可能であれば, 高価な免疫抑制薬を積極的に使用することはない。しかし, 小児科から成人診療科に移行したNSの患者に対して, 小児期には慎重に投与していたステロイドを, 十分な説明なく再開したり, 増量した場合, 患者および患者家族にとって不安や医療不信を招く原因となりう

る。したがって、小児科担当医と成人診療科担当医は治療方針の違いを理解し、小児科担当医は移行期の患者に十分な説明を行っておく必要がある。治療方針以外にも、医療経済的に小児と成人のNSの治療においていくつか異なる点があり、それらがスムーズな移行の障壁となっている。以下に代表的な2つの違いを紹介する。

### 1. ネフローゼ症候群に対する医療費助成制度の違い

わが国は乳幼児医療費助成制度をはじめとする小児期の医療費助成制度が充実している。助成対象年齢は3歳未満～15歳年度末までと自治体によって異なるものの、基本的に医療費、薬剤費が全額助成される。また小児期発症の特発性NSのうち、SDNSやFRNS、あるいはステロイド抵抗性NSなどの難治例に対しては、小児慢性特定疾病の助成制度があり、乳幼児医療費助成制度の対象年齢を過ぎても、所得に応じて決められた自己負担限度額内で20歳まで医療費助成の対象となる。逆に言えば、成人期を迎えた途端、免疫抑制薬などの高額薬剤を自己負担せざるをえず、小児期に行っていた治療の継続が困難となることがある。しかし平成27年7月から成人に対する医療費助成制度が充実し、指定難病が大幅に増えてNSも追加された。その結果、成人期を迎えたNS患者に対しても高額な免疫抑制薬を処方しやすくなったため、今後はスムーズな移行が期待される。

### 2. ネフローゼ症候群に対する投与薬剤の違い

これまで繰り返し述べたように、小児期発症の特発性NS、特にSDNSやFRNSの患者に対しては成長障害を防ぐ目的で免疫抑制薬や生物学的製剤を用いた治療が積極的に行われる。その結果、小児期発症のNS患者におけるステロイド副作用発現率は減少しているものの、成人期を迎えた半数以上の患者が免疫抑制薬の継続を必要とする状況になっている<sup>22)</sup>。わが国で小児のNSに対して保険適用となっている免疫抑制薬としては、CsA、CPA、MZBが、また生物学的製剤としてはRTXがあげられる<sup>12)</sup>。しかし副作用や薬剤効果の減弱、累積使用量の問題などから、ミコエノール酸モフェチルやタクロリムスといった保険適用外の免疫抑制薬を使用せざるをえない難治例が少なからず存在する<sup>12)</sup>。この保険適用外の薬剤の継続投与も移行の障壁となっている。

## 結 語

小児期発症のNSは、罹病期間が長くなる症例が多いため、発症早期から成人診療科への移行を考えた治療計画を

たてる必要がある。またスムーズな移行を実践するには、小児科担当医、成人診療科担当医が治療法の違いを十分に理解し、患者と保護者の自立を促すといった準備が必要である。具体的には移行プログラムを活用し、医師だけでなく多くの職種の医療従事者と連携し十分な準備を行うことである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, Slap GB. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993 ; 14(7) : 570-576.
2. 松尾清一, 本田雅敬, 岡田浩一, 服部元史, 岩野正之, 秋岡祐子, 芦田 明, 川崎幸彦, 清元秀泰, 佐古まゆみ, 寺田典生, 平野大志, 藤枝幹也, 藤元昭一, 正木崇生, 伊藤秀一, 上村 治, 後藤芳充, 小松康宏, 西 慎一, 丸 光恵, 増田澄恵, 金子由紀子, 久保田 亘, 平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策(難治性疾患政策)研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」診療ガイドライン分科会トランジション. 小児慢性腎臓病患者における移行医療についての提言 思春期・若年成人に適切な医療を提供するために. *日小児腎臓病会誌* 2015 ; 28(2) : 209-221.
3. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985 ; 16 ; 1(8425) : 368-370.
4. Wynn SR, Stickler GB, Burke EC. Long-term prognosis for children with nephrotic syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1988 ; 27(2) : 63-68.
5. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1547-1548.
6. Kyrieleis HA, Löwik MM, Pronk I, Cruysberg HR, Kremer JA, Oyen WJ, van den Heuvel BL, Wetzels JF, Levtschenko EN. Long-term outcome of biopsy-proven, frequently relapsing minimal-change nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1593-1600.
7. Rüth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ. Children with steroid-sensitive nephrotic syndrome come of age : long-term outcome. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 202-207.
8. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld JP, Niaudet P. Steroid-sensitive nephrotic syndrome : from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41(3) : 550-557.
9. Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF. Transition from pediatric to adult renal services : a consensus

- statement by the international society of nephrology (ISN) and the international pediatric nephrology association (IPMA). *Kidney Int* 2011 ; 80 : 704-707.
10. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. Establishment of intestinal bacteriology. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) : a survey of the experts 2014 ; 18 : 939-943.
  11. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome. An Update of Patchwork Current Pediatric Reviews 2009 ; 5 : 56-64.
  12. 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京 : 診断と治療社, 2013.
  13. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012 ; 2012 (Suppl 2) : 139-274.
  14. 日本腎臓病学会. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017. 東京 : 東京医学社, 2017.
  15. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M ; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis : 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015 ; 30(3) : 459-468.
  16. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 10 : CD00290.
  17. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y ; Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384 (9950) : 1273-1281.
  18. Kamei K, Ishikura K, Sako M, Aya K, Tanaka R, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Ohtomo Y, Miura K, Takahashi S, Morimoto T, Kubota W, Ito S, Nakamura H, Iijima K ; Rituximab for Childhood-Onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group. Long-term outcome of childhood-onset complicated nephrotic syndrome after a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32(11) : 2071-2078.
  19. Kamei K, Takahashi M, Fuyama M, Saida K, Machida H, Sato M, Ogura M, Ito S. Rituximab-associated agranulocytosis in children with refractory idiopathic nephrotic syndrome : case series and review of literature. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30(1) : 91-96.
  20. Trujillo JE, Bosque M, Asensio Ò, Ranera A, Rojo JC, Vilella M, Guijarro E, Domingo X, Valdesoiro L, Larramona H. PD42-Is rituximab a trigger for persistent hypogammaglobulinemia in idiopathic nephrotic syndrome? *Clin Transl Allergy* 2014 ; 4 (Suppl 1) : P42.
  21. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する調査研究班 思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド作成委員会. 思春期・青年期の患者のためのCKD診療ガイド. *日腎会誌* 2016 ; 58(8) : 1095-1233.
  22. 原 太一, 藤永周一郎, 山田哲史, 漆原康子, 大友義之, 清水俊明. 小児期発症特発性ネフローゼ症候群の成人移行症例の検討. *日小児腎臓病会誌* 2016 ; 29(1) : 22-26.