

成人頻回再発型微小変化群に対する Cyclosporin(CsA) 少量併用療法の有効性

小池美菜子 本田一穂 塚田三佐緒 板橋美津世
鈴木浩一 内田啓子 新田孝作 湯村和子
二瓶 宏

Low-dose cyclosporin therapy combined with prednisolone for relapsing minimal change nephrotic syndrome in adults

Minako KOIKE, Kazuho HONDA, Misao TSUKADA, Mitsuyo ITABASHI, Koichi SUZUKI, Keiko UCHIDA, Kosaku NITTA, Wako YUMURA, and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Low-dose cyclosporin(CsA) therapy combined with prednisolone was performed in 10 adult patients with frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome(MCNS). Oral CsA was administered at the dose of 1~3 mg/kg/day(50~150 mg/day) in combination with preceding prednisolone(32.5 ± 13.1 mg/day). The whole blood trough concentration of CsA was maintained at the level of 50~100 ng/ml (ranging in 35~160 ng/ml, mean : 68.0 ± 42.8 ng/ml), and the therapy was continued for 31.7 ± 12.7 months. The urinary protein excretion, serum total protein, albumin and total cholesterol significantly improved after treatment. The serum creatinine increased slightly at 3~6 months after treatment, but decreased to within the normal range thereafter. The frequency of relapse and the ratio of the complete remission period to the total observed period were compared between the pre-treatment period (36.6 ± 42.5 months) and post-treatment period (31.7 ± 12.7 months). The frequency of relapse was significantly decreased after CsA treatment (2.3 ± 1.5 times/year \rightarrow 0.7 ± 0.7 times/year, $p=0.02$). The ratio of the complete remission period to the total observed period was increased significantly after CsA therapy ($61.7 \pm 24.3\% \rightarrow 88.6 \pm 14.5\%$, $p=0.01$). Thus, the low dose cyclosporin(CsA) therapy combined with prednisolone was an effective treatment for adult MCNS patients who relapsed frequently under conventional prednisolone therapy.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 447-452.

Key words : MCNS, frequent relapse, cyclosporin(CsA), prednisolone, remission

はじめに

ネフローゼ症候群に対する cyclosporin(CsA)の臨床応用は1980年後半よりなされ、その有効性が報告されている¹⁻⁷⁾。わが国では1996年より、頻回再発型およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対し保険診療の適用が認められ、臨床的に応用されている。特に小児科領域では、ステロイドの長期投与による成長障害などの副作用を避ける目的でCsAの使用が早くから試みられ、一定の効果が報

告されてきた^{1-3,6-8,11-16)}。これに対し、成人のネフローゼ症候群におけるCsAの効果については報告が比較的少なく^{4,5,9,10)}、その適応疾患、投薬量、投薬期間、ステロイド剤との併用の問題、長期的な副作用については、いまだ詳細には検討されていない。そこで今回われわれは、ステロイド治療単独では難治性で再発を繰り返す成人の微小変化群(MCNS)に対して、ステロイド剤に併用してCsAの低用量内服療法(1~3 mg/kg/day)が試みられた10症例について、治療後の経過と有効性を調べたので報告する。

対象と方法

対象は、1996年1月から1998年12月の3年間に当科においてCsA治療が行われた微小変化群で、ステロイド治療に反応し一旦は完全寛解するものの、減量に伴い再発をきたすため、ステロイド剤に加えCsAの併用を行った再発性のMCNS症例である。該当症例は17例であったが、以下の理由で7例が検討対象から除外された。その内訳は、他院からの紹介のため投与前データが不十分なもの3例、投与後通院自己中止1例、ネフローゼ症候群に伴う急性腎不全で初診時より血液透析導入となり、その後もHDから離脱できなかつたため3カ月でCsAを中止した1例、調査時点で投与期間が6カ月未満のため効果判定不能2例である。したがって、今回の検討の対象は10症例(男性4名、女性6名)で、その臨床所見をTableに示す。年齢は22~63歳(33.0±11.8歳)で、CsAの併用が開始されたのは、発症から4~118カ月で平均36.6カ月であった。CsA投与後の観察期間は11~52カ月で平均31.7カ月であった。CsA投与前の再発回数は、1年当たり2.3±1.5回であった。CsA開始時の尿蛋白に関しては、完全寛解5例、不完全寛解3例、ネフローゼ症候群2例で、尿蛋白量(U-P)は1.9±3.0g/dayであった。また、CsA開始時のステロイド内服量は34.0±14.6mg/dayであった。

CsAの投与方法は、ステロイド治療に併用して、CsAを体重1kg当たり1~3mgの初期投与量で内服開始し、CsAの血中トラフ濃度を50~100ng/mlに維持するように投薬量を調節した。CsAの血中濃度は、全血法でDade

Behring社の測定キットを用いEMIT法で測定した。CsAの維持投与量は、50~150mg/day(105.0±45.3mg/day)で、血中トラフ濃度は68.0±42.8ng/mlであった。CsA投与後の尿蛋白、ステロイド内服量、血清アルブミン濃度、血清コレステロール濃度、腎機能を経時的に測定した。また、1年間当たりの平均再発回数を再発頻度、観察期間中の完全寛解月数の割合を完全寛解期間率とし、CsA投与前後で比較した。経時的データの解析には、Mixed modelを用い、有意差検定には検定の多重性を考慮したDunnett法を用いた。CsA投与前後の各因子の比較検定には、paired t検定を用いた。いずれの検定もp<0.05を有意とした。

結果

1. CsA投与後の臨床データの推移

CsA投与後の蛋白尿、ステロイド内服量、血清アルブミン濃度、血清コレステロール濃度の推移をFig. 1に示した。1日尿蛋白量は、治療開始時に1.9±3.0g/dayであったが、経時的に減少し3カ月目で0.4±1.3g/day、1年後には0.1±0.4g/dayに減少した(Fig. 1a)。血清アルブミン濃度ならびに血清コレステロール濃度は投与開始後3カ月目でほぼ正常化しその後正常範囲を維持していた(Fig. 1b, d)。一方、ステロイド内服量は、治療開始時に34.0±14.6mg/dayであったが、経時的に減少し1年目時点で19.1±9.8mg/day、2年目で13.3±8.5mg/dayまで減量された(Fig. 1c)。いずれの変化も統計学的に有意と判断され

Table Clinical profile of 10 adult patients with frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome treated with CsA

Case no.	age (yr)	sex	pre-CsA		start of CsA therapy		CsA dosage (mg/day)	CsA trough level (ng/ml)	post-CsA	
			observed period (mo)	relapse no.	PSL dosage (mg/day)	U-P (g/day)			observed period (mo)	relapse no.
1	35	M	52	3	50	0	50	45	40	0
2	29	M	118	6	22.5	0	75	60	27	0
3	30	F	96	9	32.5	9.4	50	50	52	9
4	30	M	12	3	40	0	125	50	49	1
5	23	M	4	2	50	3.9	100	130	31	1
6	22	F	5	1	50	0	150	160	36	0
7	33	F	6	1	40	1.74	150	40	22	2
8	39	F	8	2	15	1.35	150	35	27	1
9	26	F	6	1	10	0	50	50	11	1
10	63	F	59	11	30	2.3	150	70	22	3
mean	33.0		36.6	3.9	34.0	1.9	105.0	68.0	31.7	1.8
S. D.	11.8		42.5	3.6	14.6	3.0	45.3	42.8	12.7	2.7

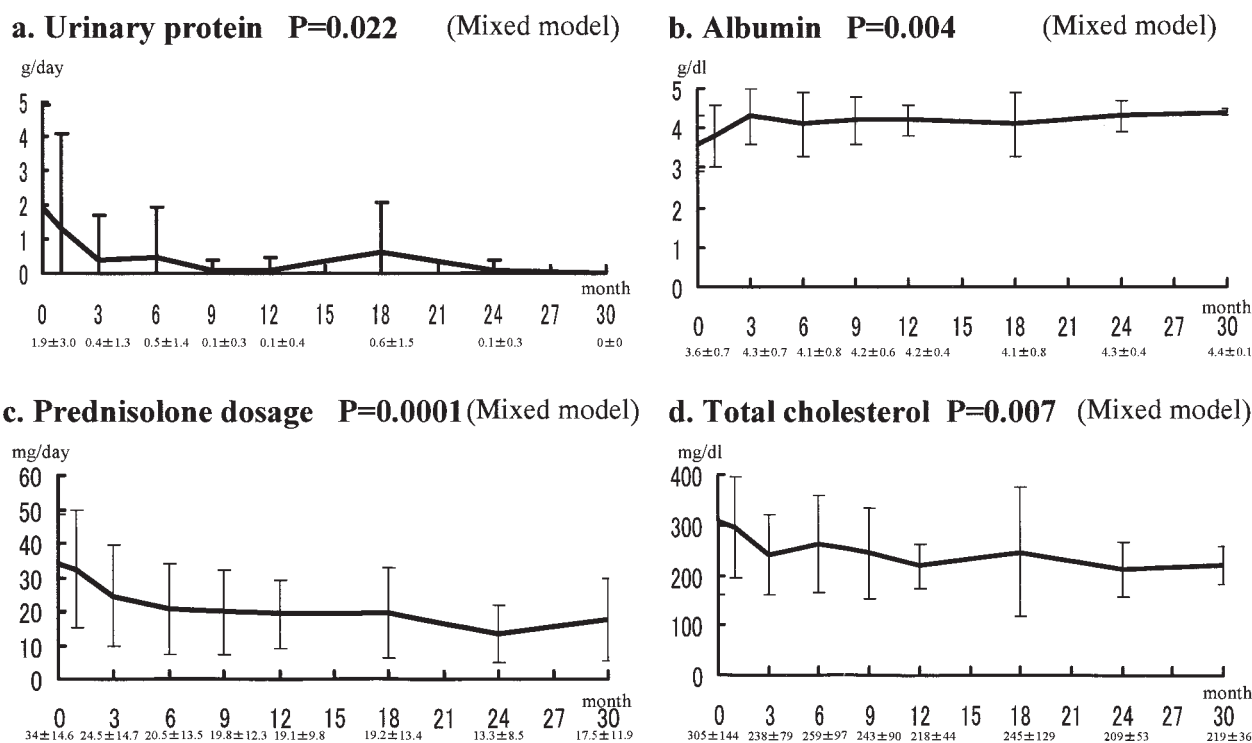


Fig. 1. Clinical data after CsA treatment

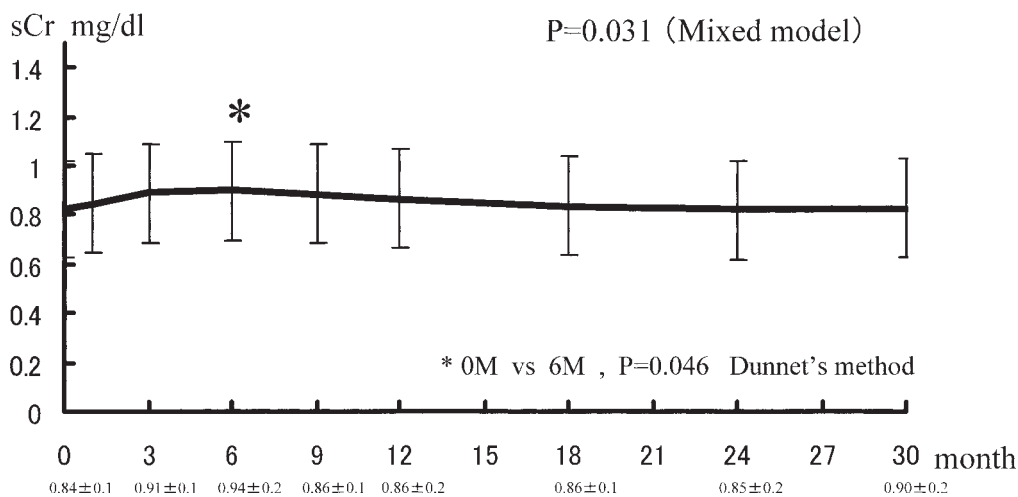


Fig. 2. Serum creatinine after CsA treatment

た。CsA 投与後の血清クレアチニン値は、CsA 開始 3~6 カ月時点で一時的に有意な(p=0.031)上昇を示したが、その後は低下し正常範囲を維持した(Fig. 2)。

2. CsA 投与前後の再発頻度と寛解期間率の変化

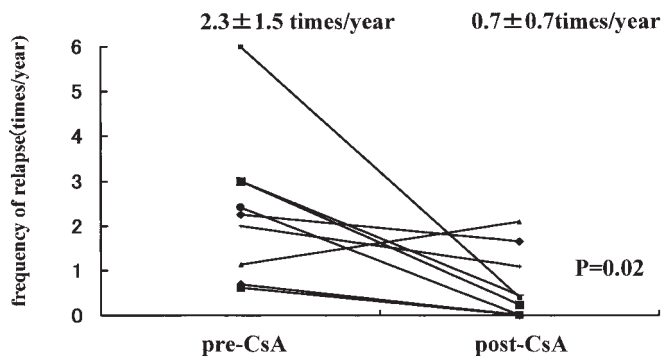
CsA 投与前後の再発頻度の変化を Fig. 3 に示した。再発頻度は、再発回数を観察期間(月)で除し 12 を掛けた値、すなわち、1 年当たりの再発回数を表している。CsA 投与により再発頻度は、2.3 ± 1.5 回/年から 0.7 ± 0.7 回/年へと減少した(p=0.02)。しかし、10 例中 1 例(症例 3)では再

発頻度が増加した(1.13 回/年 → 2.08 回/年)。

次に、完全寛解期間率の変化を Fig. 4 に示した。完全寛解期間率は、観察期間の月数中完全寛解していた月数の割合を%で表している。完全寛解期間率は全症例で増加しており、全体としても CsA 投与前 61.7 ± 24.3% に対し、投与後は 88.6 ± 14.5% に増加していた(p=0.01)。

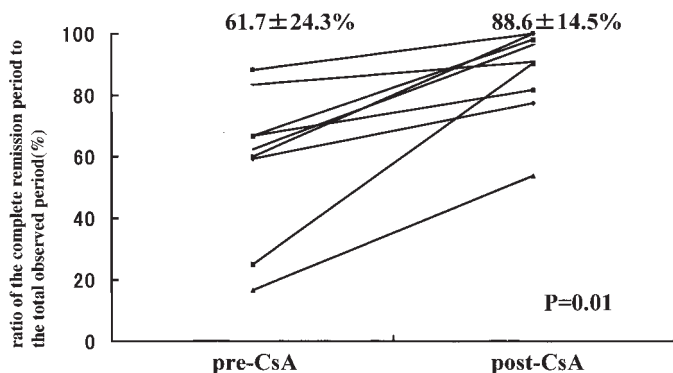
3. 代表的な 2 症例の臨床経過

全体として CsA は効果的と考えられる症例が多かったが、個々の症例の臨床経過を検討すると 10 例中 1 例(症例



$$\text{frequency of relapse(times/year)} = \text{relapse no. (times)} \div \text{observed period (mo)} \times 12$$

Fig. 3. Changes in the frequency of relapse in patients treated with CsA



$$\text{ratio of the complete remission period to the total observed period(\%)} = \text{complete remission period (mo)} \div \text{observed period (mo)} \times 100$$

Fig. 4. Changes in the ratio of the complete remission period to the total observed period in patients treated with CsA

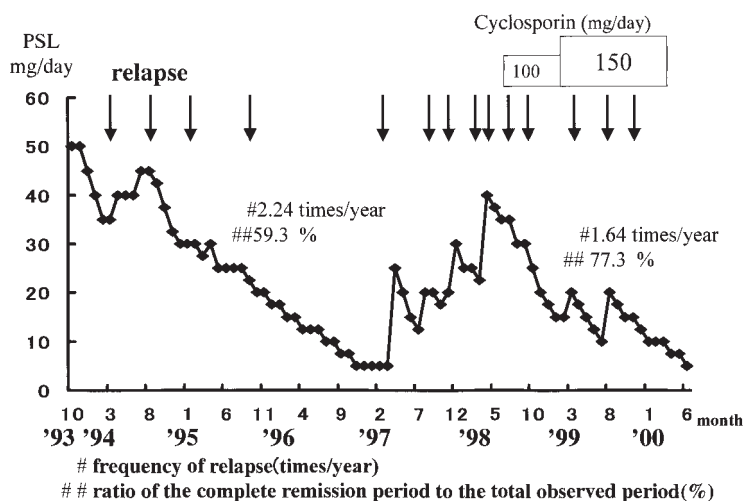


Fig. 5. Clinical course of an effective CsA treatment, case 10

3)は再発頻度が増加した。ここで、CsAが有効あるいは無効と考えられた代表的な2症例の臨床経過を呈示する。

〔症例10：有効例(ステロイド依存性)〕 63歳、女性(Fig. 5)

1993年9月(57歳)より浮腫出現し、10月腎生検で微小変化群と診断され、ステロイド50 mg/day投与開始された。最初の2年間で再発が数回あったが、その後ステロイドを徐々に減量でき5 mg/dayとなった。ところが1997年2月ごろから再発頻回となり、ステロイド増量にもかかわらず再発を抑制することが困難であった。そこで、1998年9月よりCsAの併用を開始したところ、再発頻度は減少しステロイドが漸減可能となった。CsA投与前後で再発頻度は2.24回/年から1.64回/年に減少し、完全寛解期間率は59.3%から77.3%に増加した。

〔症例3：無効例(ステロイド抵抗性)〕 30歳、女性(Fig. 6)

1985年5月(17歳)より浮腫出現し、9月腎生検で微小変化群と診断された。ステロイド50 mg/day投与開始し、約1カ月後寛解した。しかし再発を繰り返すため、1988年3月当科初診。シクロホスファミド・ミゾリピンの併用を行ったが再発を繰り返し、1993年7月頃からは一度寛解になった以外は蛋白尿3 g/day以上が続いた。このため、1996年3月よりCsAの併用を開始したところ完全寛解に導入できたが、再発は頻回であった。つまり、完全寛解期間率が16.7%から53.8%に増加したが、再発頻度は1.13回/年から2.08回/年と増加し、ステロイドの減量ができなかった。このため、他の例と比較するとCsAの有効性は明らかとはいえない症例である。

考 察

MCNSは、通常、ステロイド治療に反応する予後良好な疾患である。しかし、ステロイドの減量時に再発することが少なからず経験される。このような再発型MCNSは、ステロイドの投与量が過量となり副作用が問題となる。特に小児領域では、長期ステロイド内服に伴う成長障害が懸念されてきた。そこで、ステロイドに代わる薬剤として、シクロホスファミドやクロラムブシル(本邦では使用不可)などのアルキル化剤が併用され一定の効果をもたらした¹⁷⁻¹⁹⁾。しかし、これら

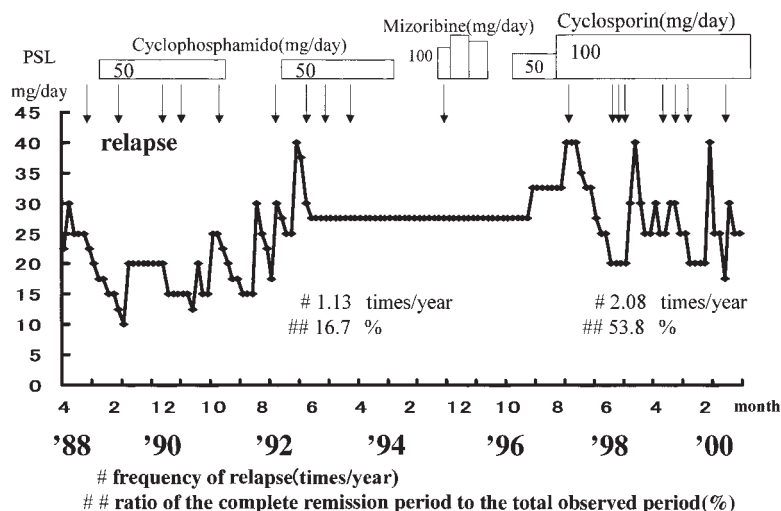


Fig. 6. Clinical course of a resistant CsA treatment, case 3

の薬剤は骨髄障害、性腺障害、肝障害、発癌性などの問題により使用が制限されてきた。

ネフローゼ症候群に対する CsA の有効性についての報告は 1986 年以降報告されてきた¹⁻³⁾。当初は移植患者に対する免疫抑制療法に準じた投与量(6~7 mg/kg/day, トラフ値 250~600 ng/ml)が適応されたが^{1-7,9-11)}、腎毒性の問題からより少ない投与量(中等量 2~5 mg/kg/day, トラフ値 100 ng/ml 前後)をステロイドと併用する報告が続いた^{8,12-14)}。また、CsA 中止後の再発が多いことも報告がなされ⁴⁻¹⁰⁾、最近では中等量もしくは少量の CsA を長期間使用した場合の有効性と安全性に関する報告がなされている^{8,12-14)}。Kano ら¹³⁾は 14 例のステロイド依存性ネフローゼ症候群患児に中等量の CsA (2.0~3.3 mg/kg/day) を 2 年間投与し、全症例でステロイドの中止が可能かつ成長に改善がみられたことを報告した。また、治療後の生検で腎毒性がみられたものは 2 例(14%)であった。Inoue ら¹⁴⁾は、中等量の CsA (100~150 mg/m²/day) を 2 年間投与したところ、再発抑制効果やステロイド減量効果は得られたが、治療後の腎生検で 13 例中 7 例と高頻度に腎毒性の所見を認め、中等量の CsA を長期的に使用する際の腎毒性の問題点を喚起している。これらの結果を踏まえて、吉川らは、小児ネフローゼ症候群に対する CsA の投与量と期間について、中等量(2~5 mg/kg/day) を 6 カ月、以後少量(2.5 mg/kg/day) を 12 カ月間投与するプロトコルを推奨している¹⁵⁾。

今回のわれわれの検討は、腎毒性を避けるため投与量を低用量(50~150 mg/day) (1~3 mg/kg/day) とし、全血中の CsA トラフ値を 50~100 ng/ml に維持するよう投与量

を調節した。その結果、CsA 投与により腎機能障害をきたすことなく、再発頻度(1 年当たり)の減少と完全寛解維持期間が延長することが示された。また、CsA 投与後の経時的データで尿蛋白の減少、血清アルブミン濃度の上昇、血清コレステロール濃度の低下などが証明され、ステロイド内服量も減量可能であった。

CsA 血中濃度に関しては、症例により血中トラフ濃度はバラツキが大きく、必ずしも有効とされる血中濃度に到達していない症例もみられた。症例数も少なく結論は断定できないが、最近の論文で推奨されている 50~100 ng/ml の血中濃度で効果が期待され、長期的な副作用を避けるという意味では、100 ng/ml 以下に調節したほうが無難と考えられた。

一方、CsA の腎毒性は血清クレアチニンや尿中 β_2 microglobulin の測定だけでは評価しえないことも指摘されている。吉川らの検討によると、12 カ月間の少量の CsA 投与(2.5 mg/kg/day) では腎生検で CsA 腎毒性の所見はみられなかったが、24 カ月の中等量投与(5 mg/kg/day) では間質の線維化、細動脈病変、巣状分節状硬化(FGS)病変などの CsA 腎毒性変化が出現していた。今回のわれわれの検討では、腎機能が顕著に悪化した症例はなく、腎生検は実施していないが、今後は投与が長期化した場合には積極的に腎生検を行い、CsA の腎毒性の有無を確認する必要があると思われる。

また、今回の検討では、CsA 投与後 3~6 カ月後にわずかながら一過性の血清クレアチニン値の有意な上昇がみられている(治療前 0.8 ± 0.1 mg/dl, 3 カ月後 0.9 ± 0.1 mg/dl, 6 カ月後 0.9 ± 0.2 mg/dl)。この変動は Mixed model 法に

より変動の有意性が示され、かつ、Dunnet 法により治療開始時と 6 カ月後の血清クレアチニン値に有意差がみられた。この期間は投与量が若干多い傾向(3 カ月後 125 ± 35.4 mg/day, 6 カ月後 120 ± 42.2 mg/day)があることから、たとえ少量であっても、可逆的な腎機能低下を起こしている可能性があり、投与量と腎毒性の発症機序(CsA による細動脈の vasoconstriction など)を考えるうえで興味深い。

腎機能障害以外の副作用については、1 例で多毛傾向が出現したが、その他の副作用である肝機能障害、高血圧、歯肉肥厚、振戦、頭痛、知覚過敏、胃腸症状、電解質異常、易感染性などは認められなかった。

最後に、今回のわれわれの検討では、10 例中 2 例で CsA が中止されているが、いずれも再発はみられていない。CsA は投与中止後に再発が多いことも報告⁴⁻¹⁰⁾されているが、今回の 2 症例は、いずれもまだ観察期間が短期であるため、今後の経過観察のうえで十分に検討する必要があると考えられる。また今後の課題としては、CsA 単独投与の場合の有効性、ステロイドと CsA の併用の利点、CsA の至適な投与量、投与期間、長期的な副作用の問題などを明らかにしていく必要がある。

まとめ

ステロイド治療単独では難治性で再発を繰り返す微小変化群に対して、ステロイドに少量の CsA を併用する治療は、再発抑制に有効と考えられた。

文 献

1. Capodicasa G, De Santo NG, Nuzzi F, Giordano C. Cyclosporine A in nephrotic syndrome of childhood: A 14-month experience. *Int J Pediatr Nephrol* 1986; 7: 69-72.
2. Niaudet P, Habib R, Tete MJ, Hinglais N, Broyer M. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 566-73.
3. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawae MR. Cyclosporin-induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *J Pediatr* 1987; 111: 1056-62.
4. Maher ER, Sweny P, Chapell M, Varghese Z, Moorhead JE. Cyclosporin in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 728-32.
5. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: Minimal-change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1991; 35(Suppl 1): S37-42.
6. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. *Clin Nephrol* 1991; 35(Suppl 1): S31-6.
7. 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: 474-7.
8. 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: 249-52.
9. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
10. Meyrier A. Use of cyclosporin in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome in adults. *Contrib Nephrol* 1995; 114: 28-48.
11. Gregory M, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, Bunchman TE. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: A clinical and histologic analysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 543-9.
12. Hino S, Takemura T, Okada M, Murakami K, Yagi K, Fukushima K, Yoshioka K. Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with a long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(6): 932-9.
13. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison between pre- and post-treatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1999; 52(1): 19-24.
14. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(1): 33-8.
15. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: S27-33.
16. Okada M, Hino S, Takemura T, Fukushima K, Yoshioka K. Cyclosporine therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: S34-9.
17. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerular sclerosis: A reappraisal. *Clin Nephrol* 1984; 22: 109-13.
18. Mendoza SA, Tune BM. Treatment of childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 889-94.
19. Ponticelli C, Edefonti A, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: A multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-32.