

特集：ネフローゼ症候群

## ネフローゼ症候群治療の進歩—小児領域

服部元史

### はじめに

小児特発性ネフローゼ症候群の治療成績は、1950年代からのステロイド薬と1960年代からの免疫抑制薬の導入により、特に生命予後の点で飛躍的に向上した。初発時の第一選択薬は経口ステロイド薬で、この治療により約80%が寛解に至る(ステロイド感受性ネフローゼ症候群(steroid-sensitive nephrotic syndrome: SSNS))。しかしながら、再発の頻度が高いこととステロイド薬や免疫抑制薬による副作用が現在もなお大きな問題として残されている。

本稿では、国際小児腎臓病研究(International Study of Kidney Disease in Children: ISKDC)からの報告<sup>1)</sup>、randomized controlled trials(RCTs)を対象としたmeta-analysis研究<sup>2,3)</sup>、日本小児腎臓病学会からのガイドライン<sup>4)</sup>、そしてCochraneレビュー<sup>5,6)</sup>を基に、小児SSNSに対する治療について解説する。なお、誌面の都合上、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療については、日本小児腎臓病学会からのガイドライン<sup>4)</sup>、Cochraneレビュー<sup>7)</sup>、そして他の総説<sup>8,9)</sup>を参照していただきたい。

### 国際小児腎臓病研究(ISKDC)

ISKDCは1967年から始まった国際的(日本も含まれる)な multicenter prospective studyで、小児ネフローゼ症候群(以下、ネ症)の臨床病理像の解明や治療法の確立に多大な貢献を果たしてきた。

#### 1. 病勢(再発のしやすさ)の予測

ISKDCが提唱した小児特発性ネ症に対するステロイド治療法と主な用語の定義を表1に示したが、1997年に、

*Recent advances in therapy for nephrotic syndrome in children*

東京女子医科大学腎臓小児科

表1 ISKDCによるステロイド治療法と主な用語の定義

- ・初回ステロイド投与方法：プレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 80 mg/日)を4週間連日投与し、引き続き 40 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 60 mg/日)を3投4休または隔日にて4週間投与
- ・再発例：プレドニゾン 60 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 80 mg/日)を尿蛋白消失後3日目まで連日投与し、その後 40 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 60 mg/日)を3投4休または隔日にて4週間投与
- ・頻回再発：初発寛解後6カ月以内に再発が2回以上、または1年間に4回以上の再発
- ・ステロイド依存：頻回再発例でステロイド投与中か終了後2週間以内に再発

最長17.6年、平均9.4年もの長期間にわたる観察期間での小児(1歳以上、16歳未満)微小変化型ネ症(MCNS)患者のステロイド反応性とその生命および腎機能予後が報告された<sup>1)</sup>。本研究の特徴は、全例、1)同一の診断基準を満たし、2)同一の治療プロトコールで治療され、そして3)治療開始前に腎生検が実施されて微小変化型と組織診断がなされている点である。総エントリー数は389例であったが、そのうちエントリー後6カ月の時点でステロイド反応性が解析できた363例が今回の研究対象となっており、エントリー開始後2年、5年、7年、10年、12年、そして15年の時点で、それぞれ341例、301例、262例、223例、186例、そして60例が解析されている。

研究対象症例の治療開始後6カ月までのステロイド反応経過を表2に示したが、初回治療にて寛解が得られ、治療開始後6カ月間全く再発がみられなかった症例数は148例(40.8%)であった。このうちの76%(すなわち全症例の約1/3)は、その後の長期経過観察中に再発を全く認めなかったか、再発してもその頻度はきわめて稀であった。一方、治療開始後6カ月までの間に再発を認めた症例(頻回、非頻回を問わず)においては、病勢が落ち着く(再発を認めない)までに平均約3年を要した。このように、治療開始後

表 2 小児微小変化型ネフローゼ症候群(n=363)のステロイド反応性と治療開始後6カ月時の状態

Initial responder(n=334, 92.0%)
nonrelapser(n=148, 40.8%)
infrequent relapser(n=73, 20.1%)
frequent relapser(n=102, 28.1%)
subsequent nonresponder(n=11, 3.0%)
Initial nonresponder(n=29, 8.0%)
with continued nonresponse(n=17, 4.7%)
with subsequent response(n=12, 3.3%)

(文献1より引用, 一部改変)

6カ月までの経過がその後の病勢(再発のしやすさ)をよく予測することが明らかにされた。

SSNSの治療においては、まず病勢(再発のしやすさ)を正確に把握することが大切であるが、この病勢の把握、そして患児とその家族に今後の経過や治療方針を説明するうえで、ISKDCからの報告は大変参考になるものと思われる。

## 2. 頻回再発例の頻度と経年的推移

頻回再発例(特にステロイド依存例)ではステロイドの長期大量投与に伴う副作用が問題となる。そのため、小児SSNS患者全体に占める頻回再発例の頻度とその経年的な推移について知っておくことも治療上重要である。

この事項に関するデータに関しても、先のISKDCからの報告<sup>1)</sup>が参考になる。発症後6カ月の時点での頻回再発例の頻度は28.1%(表2)であるが、図1に示されているように、発症後1年目は20%強、そして2年目以降も徐々

に減少傾向を示した。しかし、発症後長期間にわたり再発を認める症例が少なからず認められることから、成人へのキャリアオーバーが問題となる。

## 免疫抑制薬の適応と選択

小児SSNS治療においては、各種免疫抑制薬のbenefitsとharmsを熟知しておくことが重要である。

Durkanらの報告<sup>2)</sup>では、過去(1966~1999年)に世界各地で実施された17のRCTsが選択され、そして解析されている。結果の一部をこの報告から引用して図2に示したが、cyclophosphamide(2~3 mg/kg/day for 8 weeks)とchlorambucil(0.2 mg/kg/day for 8 weeks)はprednisone単独治療に比べて明らかに再発のリスクを減少させたが、azathioprineには上記のような再発リスク減少効果は認められなかった。また、cyclosporine(6 mg/kg/day)にもcyclophosphamideやchlorambucilと同等な再発リスク減少効果が認められたが、その効果はcyclophosphamideやchlorambucilなどのアルキル化薬とは違って、投与期間中に限られること(cyclosporine-dependent)が明らかにされた。

なお、ステロイド依存例に対してはcyclophosphamideを8週間よりも12週間投与したほうがよいとの成績がArbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie(APN)から報告<sup>10)</sup>されている。この報告を受けて、1999年の「Kidney International」誌上にはevidence-based recommendationsとして記述されているが<sup>11)</sup>、先の報告<sup>2)</sup>では、APN

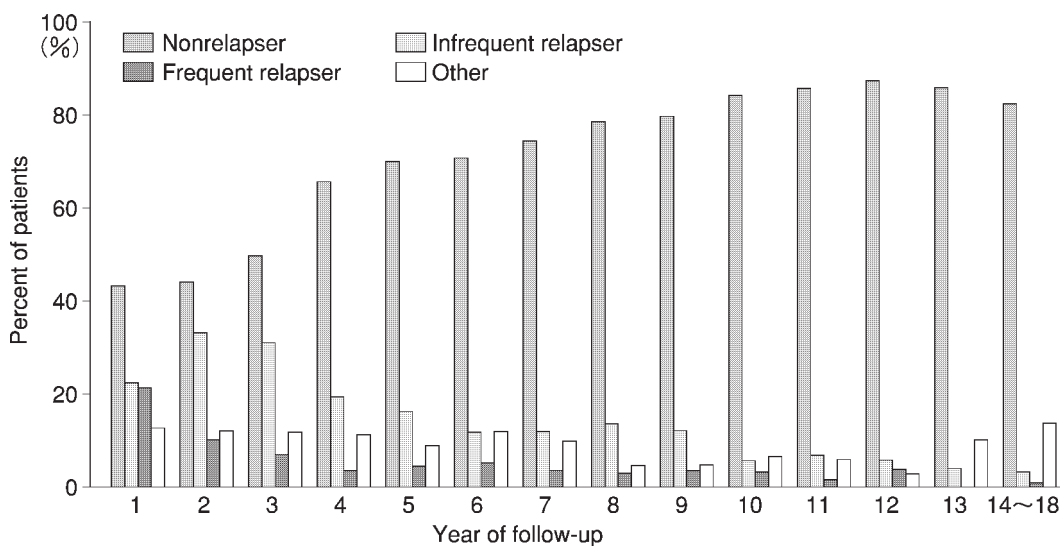
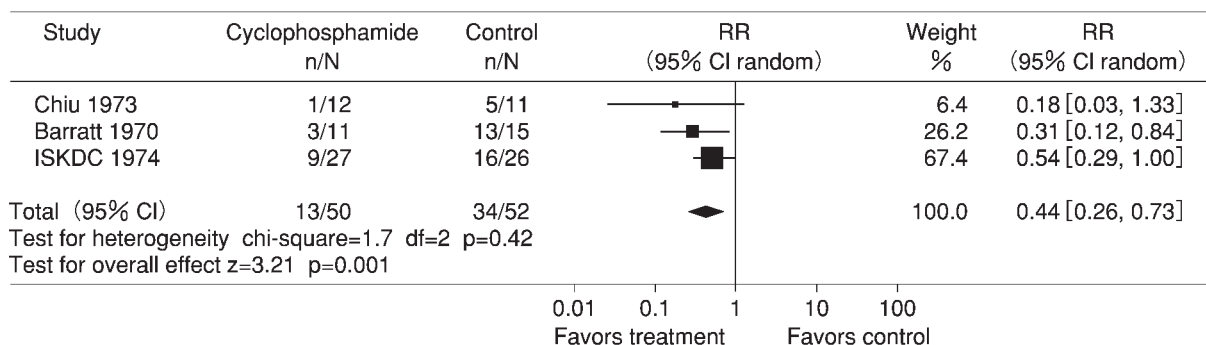


図1 再発例の頻度とその経年的推移(文献1より引用)

## A

Comparison : Cyclophosphamide

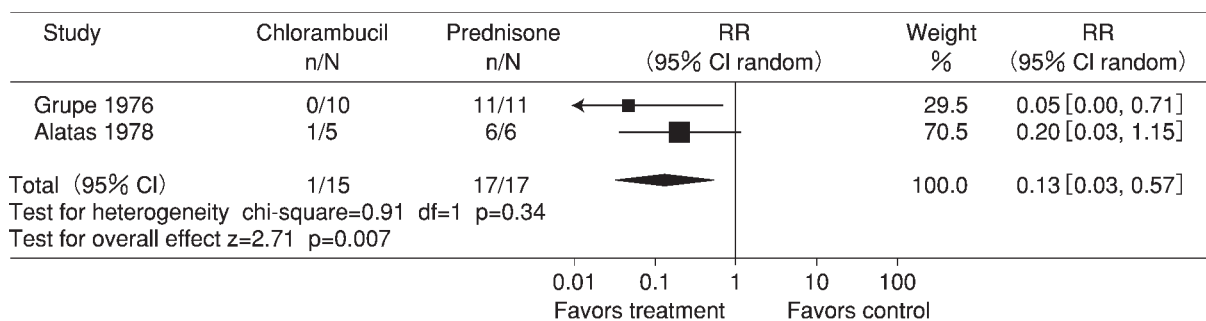
Outcome : Cyclophosphamide vs. prednisone at 6 to 12 months



## C

Comparison : Chlorambucil

Outcome : Chlorambucil vs. prednisone at 12 months



## D

Comparison : Azathioprine

Outcome : Azathioprine vs. prednisone at 6 months

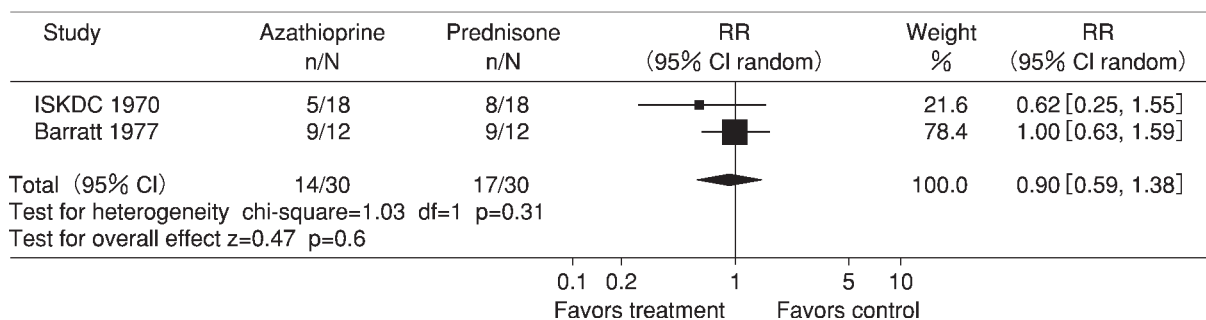


図 2 免疫抑制薬の再発減少効果(文献2より引用, 一部改変)

からの報告<sup>10)</sup>が historical controls を使用している点で不備があること, そして Ueda らの報告<sup>12)</sup>を考慮して, ステロイド依存例に対する cyclophosphamide の 8 週投与と 12 週投与との間に明らかな再発減少効果の違いはないとしている。

一方, 各種免疫抑制薬を選択する際には, それぞれの薬剤の副作用についても熟知しておく必要がある。この件に関しても先の報告<sup>2)</sup>が参考になる。同報告からの各種免疫抑制薬投与に伴う副作用の一覧を表 3 に示したが, この表

にあげられた事項以外に, cyclophosphamide や chlorambucil では性腺障害や催腫瘍性が, また, cyclosporine では慢性腎毒性が問題となる。そのため, SSNS の治療においては安易に免疫抑制薬を使用すべきではなく, 各種免疫抑制薬の benefits と harms を熟慮したうえで, その適応を慎重に決める姿勢が大切と考える。

最後に, 2000 年に報告されたために上記<sup>2)</sup>の meta-analysis 研究には選択されなかったが, 2005 年の Cochrane レビュー<sup>6)</sup>には採用されている, 小児 SSNS 例に対する

表 3 免疫抑制薬投与で認められた副作用とその頻度

副作用	Cyclophosphamide	Chlorambucil	Cyclosporine
感染症	1	3	0
白血球減少 ( $<5,000/\text{mm}^3$ )	32	18	0
血小板減少	2	9	0
脱毛	14	3	0
膀胱炎	4	0	0
歯肉肥厚	0	0	28
多毛	0	0	34
高血圧	0	0	4
血清 Cr 値上昇	0	0	9

単位：%

(文献 2 より引用, 一部改変)

mizoribine の治療効果を検討した本邦からの多施設共同研究報告<sup>13)</sup>を紹介する。登録症例全体では明らかな有効性は認められなかったが、10歳以下の小児例では有意な再発抑制効果を示したとされる。他の免疫抑制薬と比較して重大な副作用が少ないことから、日常臨床の現場では使用しやすい薬剤であるため、今後、至適投与量も含めて、その有効性と安全性評価のための検討が必要と考える。

### 初発例に対するステロイド治療法

ISKDC から提唱されたステロイド治療方式は、先に述べたようにエビデンスが多数集積されており、SSNS 患者のステロイド反応性や病勢(再発のしやすさ)を把握する目的としては有用である。しかしながら、再発頻度が高いことが問題である。

1988年に Ueda ら<sup>14)</sup>から、そして1993年に Ehrich ら (APN)<sup>15)</sup>から、ISKDC 方式とは異なる初発時ステロイド投与法が提唱された(表 4)。Ueda らの RCT 研究によれば、治療中止後6カ月以内の再発率は、ISKDC 方式 58.6% に対して 23.5%(頻回再発率は、51.7% に対して 17.6%)と明らかに有用であった。また APN の RCT 研究では、治療中止後12カ月以内の再発率は ISKDC 方式 61% に対して 36%と有用であった(ただし、頻回再発率はそれぞれ 17%、15%と差は認めなかった)。また、2005年の Cochrane レビュー<sup>9)</sup>によれば、ステロイド投与期間の延長(最高7カ月まで)とともに再発のリスクが減少する(8週投与の ISKDC 方式と比べて)ことが示され(図 3)、ISKDC 方式では 60%の再発の可能性をもつ集団において、ステロイド投与期間を延長(4週連日投与後6カ月間の隔日投与)すると再発を約 33%に減らすことができるとしている。

表 4 初発例に対するステロイド治療法

- ISKDC 方式：プレドニゾロン 60 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 80 mg/日)を4週間連日投与し、引き続き 40 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 60 mg/日)を3投4休(または隔日投与)にて4週間投与
- Ueda ら(長期漸減方式)：プレドニゾロン 60 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 80 mg/日)を4週間連日投与し、引き続き 60 mg/m<sup>2</sup>/日を隔日投与にて4週間、以後4週間ごとに 10 mg/m<sup>2</sup>/日ずつ減量して中止
- Ehrich ら(APN 方式)：プレドニゾロン 60 mg/m<sup>2</sup>/日(最高 80 mg/日)を6週間連日投与し、引き続き 40 mg/m<sup>2</sup>/日を隔日にて6週間投与

表中、ISKDC 方式と異なる個所をアンダーラインにて示した。

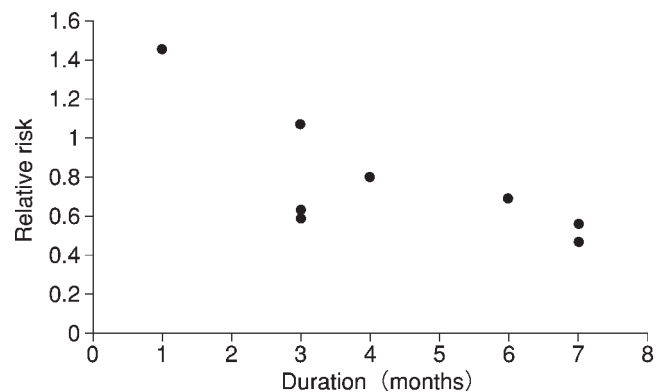


図 3 ステロイド投与期間と再発リスクとの関係

ISKDC 方式(ステロイド治療2カ月)と比較して、治療期間が短い(1カ月)と再発リスクは高く、一方、治療期間が長くなる(最高7カ月まで)と再発リスクは低くなる。

(文献 5 より引用)

初発時の治療法として、ISKDC 方式、Ueda 方式(長期漸減方式)、APN 方式、そして上記の Cochrane レビュー方式のいずれの治療法がよいかについて一定の結論を得ることは難しい。しかしながら、SSNS 治療においてはまず病勢(再発のしやすさ)を見極めることが大切であり、しかも先述したように、約 30%の症例は再発を認めないことから、初発例に対する治療法として ISKDC 方式に準ずるのが妥当ではないかと考えている。

### 小児 SSNS 治療の問題と今後の展望

前述のように、ステロイド投与量や投与期間の工夫、さらに各種免疫抑制薬を使用しても依然としてステロイド依存性頻回再発例は少なからずみられ、臨床上大きな課題として残されている。小児腎臓病専門医が解決すべきターゲット疾患の一つはステロイド依存性頻回再発例であり、

これら難治例をいかにしてうまく治療するか(できるだけ再発させない, また重大な副作用を合併させない)が鍵となっている。

しかしながら, 現行のステロイドや免疫抑制薬による免疫抑制という点からのアプローチだけでは治療に限界があるように思われる。1974年にShaloubによりMCNSのT細胞機能異常病因説が提唱され, 患者リンパ球が産生する何らかの物質が糸球体濾過障壁の透過性を亢進させて蛋白尿が惹起される可能性が示された。以来, 蛋白尿惹起液性因子の同定に向けて精力的に研究が進められているが, いまだ同定されていない。画期的な治療法を確立するためには, 蛋白尿惹起液性因子に関する研究の進展が必要不可欠である<sup>16,17)</sup>。

### おわりに

SSNSの多くは再発し, 頻回再発例ではステロイドの副作用が問題となる。頻回再発例(特にステロイド依存例)は免疫抑制薬の適応となる場合が多いが, 各種免疫抑制薬のbenefitsとharmsを十分に考慮したうえで, 患児にとって適切な時期に, そして最適な薬剤を選択する必要がある。

### 文 献

1. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al. 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.
2. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, et al. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001; 59: 1919-1927.
3. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 271-282.
4. 日本小児腎臓病学会学術委員会報告: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版, 日児誌 2005; 109: 1066-1075.
5. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1.
6. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
7. Hodson EM, Habashy D, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2.
8. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Intervention for steroid-resistant nephrotic syndrome: A systematic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-912.
9. 服部元史. 巣状分節性糸球体硬化症—小児. 腎と透析 2005; 59(増刊号): 348-351.
10. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome; comparison of eight weeks with 12 weeks course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102-1106.
11. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 (Suppl 70); 55: S3-S16.
12. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1147-1150.
13. Yoshioka K, Ohashi T, Sakai T, et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-324.
14. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112: 122-126.
15. Ehrich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-361.
16. 服部元史, 近本裕子, 伊藤克己. 微小変化型ネフローゼ症候群とT細胞異常. *Annual Review腎臓*(伊藤克己, 他編), 東京: 中外医学社, 2004: 187-189.
17. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci* 2004; 107: 125-136.