

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

日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会

「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」

委員長：吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科）

副委員長：本田雅敬（都立八王子小児病院）

委員

1. ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療：

関根孝司（東京大学医学部小児科）

中西浩一（和歌山県立医科大学小児科）

2. 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療：

飯島一誠（国立成育医療センター腎臓科）

大友義之（埼玉県立小児医療センター腎臓科）

3. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療（微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化、びまん性メサンギウム増殖）：

池田昌弘（清瀬小児病院腎臓内科）

和田尚弘（静岡県立こども病院腎臓内科）

アドバイザー：中村秀文（成育医療センター）

事務局：佐古まゆみ（和歌山県立医科大学小児科）

はじめに

ネフローゼ症候群は糸球体基底膜障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮腫が起こる。欧米では、1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症する(1)。わが国では、1年間に約1300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人に5人が発症する。小児ネフローゼ症候群の約90%は原因不明な特発性ネフローゼ症候群である。

特発性小児ネフローゼ症候群の初発時の第1選択薬は、経口副腎皮質ステロイド薬で、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)(2)。しかし、80%は再発を起こし(3)、そのうち半数が頻回再発型ネフローゼ症候群を呈する(4)。頻回再発型小児ネフローゼ症候群では、肥満、成長障害、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、副腎不全等の副腎皮質ステロイド薬による薬物有害反応が発現しやすい。ステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の多くは腎不全に進行する。

日本小児腎臓病学会では、小児特発性ネフローゼ症候群の薬物治療に関して、適切な判断や決断を支援し適切な医療の提供に役立つことを目的に、治療指針を作成した。まず初めに、実際に行われている診療の現状を把握し疑問点を明確にするために、現時点で施行されている治療方法を評議員にアンケート調査した。

ガイドライン作成にあたり、現在、国際的に標準的な方法とされている Evidence-based Medicine の手順に則って作成し、エビデンスを明示しないでコンセンサスに基づく方法ではできる限り採用しないことを基本原則とした。しかし、実際には十分なエビデンスが存在するとはいえず、まずは実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない、すなわちコンセンサスに基づく内容も選択せざるを得なかった。

以上の内容を踏まえ、今回の診療指針では、以下の事項に留意し作成した。1) 実際の臨床の場において、担当医師にとって違和感がない(コンセンサスが得られる)。2) エビデンスに基づく。3) 多面的に考慮されている(治療効果のみを優先するのではなく、副作用や病型分類に役立つ等の側面も考慮する)。

治療指針はあくまで診療を支援するためのものであり、診療を拘束するものではない。これを実際に臨床の現場でどのように患者さんに用いるかは、医師の専門的知識と経験をもとに患者さんの意向や価値観を考慮して判断する必要がある。今回の指針は恒久的なものではなく、暫定的に治療指針を作成し、新たなエビデンスにより改訂していく方針である。

文献

1) Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome: Its

- incidence and implications for the community. Am J Dis Child 1968;116:623-32.
- 2) Koskimies O, Vilksa J, Rapola J, Hallman N. Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982;57:544-8.
 - 3) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CMJ. 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;8:769-76.
 - 4) Anonymous. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med 1982;306:451-4.

これまでの経過

2005年1月25日	委員会発足
2005年2月11日	第1回委員会（大阪）
2005年3月1日	評議員にアンケート実施
2005年4月25日	第2回委員会（東京）
2005年5月5日	ガイドライン案0.9版作成
2005年5月5日	評議員にガイドライン案発表。その後評議員の意見を参考に改訂
2005年5月13日	小児腎臓病学会にてガイドライン案0.9.1版発表（仙台）その後会員の意見を参考に改訂
2005年5月31日	ガイドライン1.0版完成

ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療

定義

- 1) ネフローゼ症候群: 高度蛋白尿 (夜間蓄尿で 40 mg/hr/m^2 以上) + 低アルブミン血症 (血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)
- 2) ステロイド感受性ネフローゼ症候群: プレドニゾロン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
- 3) 再発: 寛解後尿蛋白 40 mg/hr/m^2 以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dl 以上を 3 日間示すもの

治療指針

初発時の治療

プレドニゾロン

- (1) $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 2.0 mg/kg 標準体重/日) 分 3 連日投与 4 週間 (最大 80 mg/日)
- (2) $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 1.3 mg/kg 標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間 (最大 80 mg/回)
ただし、(2) の減量方法にかんしては、主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。
(注 1、2、3、4)

再発時の治療

プレドニゾロン A または B を選択

- (A) (1) $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 2.0 mg/kg 標準体重/日) 分 3 尿蛋白消失確認後 3 日まで (最大 80 mg)
- (2) $40 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 1.3 mg/kg 標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 4 週間 (最大 80 mg/回)
- (B) (1) $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 2.0 mg/kg 標準体重/日) 分 3 連日投与尿蛋白消失確認後 3 日まで ~ 4 週 (最大 80 mg/日)
- (2) $60 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 2.0 mg/kg 標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間 (最大 80 mg/回)
- (3) $30 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 1.0 mg/kg 標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間 (最大 40 mg/回)
- (4) $15 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ (約 0.5 mg/kg 標準体重/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間 (最大 20 mg/回)

ただし、(2) 以下の減量方法に関しては、主治医の裁量にゆだねられる部分が多い。
長期漸減療法も適宜選択する。(注 5、6)

注 1: 持続性血尿、高血圧、腎機能低下、低補体血症を伴う、発症が生後 6 か月以内など微小変化型以外の病型が疑われる場合、プレドニゾロン投与開始前に腎生検を施行する。

注2：上記8週と12週投与（連日6週、隔日6週）を比較し、12週投与のほうが以後の再発が少ないという報告があり、両者の有害事象に明らかな差はないと述べている。しかし、スタディーそのものが両者における有害事象を検出するようにデザインされているとはいえない。

注3：コクランレビューの結論では初発治療に関して、プレドニゾン4週連日投与後6か月間の隔日投与を行うと、再発を減らすことができると述べているが、長期隔日投与において骨粗鬆症や成長障害等の有害事象の頻度や重症度が増加しないというエビデンスは存在しない。

注4：日本小児腎臓病学会評議員に対するアンケートによると、6割が上記に示す8週のInternational Study of Kidney Disease in Children(ISKDC)法に準じた方法を用いている。また、Pediatric Nephrology（第5版）やNelson Textbook of Pediatrics（第17版）等の教科書においても、8週の治療法が記載され、それ以上の長期投与についても述べられているが、どちらが良いとは断定していない。

注5：再発治療において、連日投与を4週以上使用した報告はない。

注6：コクランレビューの結論では再発治療にかんして、隔日投与の長期継続は、(A)(ISKDCの再発時の標準法)より効果的であると述べているが、長期隔日投与において骨粗鬆症や成長障害等の有害事象の頻度や重症度が増加しないというエビデンスは存在しない。

追記

1. 特発性ネフローゼ症候群初発時ステロイド治療

1960年代にInternational Study of Kidney Disease in Children(ISKDC)が提唱した小児期特発性ネフローゼ症候群の8週間のプレドニゾン治療（参考資料1）は、標準法として広く用いられてきた。しかしステロイド感受性ネフローゼ症候群の35-40%がその後、頻回再発型ネフローゼ症候群となるため（1）、ステロイドの長期使用による副作用が大きな問題となってきた。そこで、頻回再発型ネフローゼ症候群に対してシクロフォスファミド、アザチオプリン、クロラムブシルなどの免疫抑制剤が導入された。しかし、再発抑制効果が期待されたほど十分ではなく、性腺障害、催腫瘍性などの副作用のために安易に使用できないために、ステロイド治療に関して、頻回再発を防ぐための検討がなされてきた。まず再発時のステロイド投与法が検討されたが、投与法の工夫によって投与中の再発率を低下させることはできるが、その後の長期再発抑制効果は投与法のいかにかわらず不十分であった（2、3）。以後ステロイド投与法の検討は初発時のステロイド投与法に向けられてきた。ドイツの小児腎疾患研究グループは初発時プレドニゾンを8週と約4週投与し、8週投与のほうが以後の再発が少なく、8週投与と12週投与では12週投与のほうが以後の

再発が少ないと報告した(4-6)。本邦では Ueda らがプレドニゾロンを初発時 8 週と 5 か月間投与し、以後の再発は 5 か月投与のほうが少ないと報告した(7)。さらに、本邦において、吉川らは、柴苓湯併用下であるものの、初期ステロイド治療の期間が 8 週でも 18 週でも、再発症例の頻度、頻回再発症例の頻度に差がないことを明らかにした(8)。

ステロイドにかんしてコクランレビューにより Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children という全く同じテーマで解析されている(9)。現時点での包括的エビデンスとしては、最もレベルの高いものと考えられ、我々が改めて既存の文献等を再解析したとしても、異なる結論が得られることはありえない。その結論(参考資料 2)によると、再発抑制という点では現在最もよく使用されている ISKDC 方式(標準法、参考資料 1)と比較して、ステロイドの長期投与は優れている。しかしながら、現時点の我が国の現状を鑑みるに、その結論をそのまま指針として採用することは、受け入れがたい。その理由の一つは、コクランレビューの結論にも述べられているように、これまでの治療研究は、有害事象の差を厳密に解析するためにデザインされておらず、今後のさらなる精度の高い治療研究が望まれるからである。

今回実施したアンケートによると、特発性ネフローゼ症候群初発時のステロイド治療にかんしては、40 名(58.8%)が「(A) ISKDC 初発方式」、または「(B) 基本的に ISKDC 初発方式に準じるが多少の修飾を加えている。ただし治療期間は 3 か月未満」を選択しており、ISKDC に準じた治療に対しては一定のコンセンサスが得られていると考えられる。しかしながら、「(C) 3 か月以上の長期間にわたり漸減していく方法を用いる」が残りの 4 割を占める事実は無視できない。初期投与量にかんして、全員が 2 mg/kg (60 mg/m²) を選択しており初発の初期投与量は決定できる。また、その期間もほぼ全員が 4 週間を選択しており決定できる。ただし、コクランレビュー等に示される初期大量投与の期間(ドイツにおいては 6 週間)にかんするエビデンスについて配慮する必要があるが、特発性ネフローゼ症候群の 30% 強は再発しないので、全ての症例に最初から長期のステロイド大量投与を行うことのデメリットを考慮すると、4 週間の妥当性は容認されると思われる。その際の最大量にかんして、80 mg/日にするか 60 mg/日にするかを決定するエビデンスに配慮する必要があるが、恐らく存在しない。

従って現時点の治療指針としては、特発性ネフローゼ症候群初発時治療としては、プレドニゾロン 2 mg/kg/日 分 3 連日投与 4 週間(最大 80 mg)と暫定的に決定する。初期大量投与後の減量にかんしては、プレドニゾロン 1.3 mg/kg という投与量と隔日投与という投与方法(8)にかんして、過半数のコンセンサスが得られている。投与期間にかんしては、一定のコンセンサスが得られておらず、現時点においては各主治医の裁量にゆだねざるを得ない。短期の減量において再発が多い事実は否めないが、頻回再発型等の病型を早期に

決定するという目的においては有利である。今後のエビデンスの創出を勘案すると、治療法の統一は重要点の一つである。さらに、ステロイドのみに依存する治療を脱却するという点を考慮するならば、短期の治療法に収束することは妥当である。医療経済を鑑みるにステロイドホルモンは安価であるが、我が国の実情と照らし合わせた場合、ステロイドのみに依存する必然性はないと思われる。ただし、現時点において安全かつ確実な再発予防効果が期待できる薬剤が存在しない事実は否めないため、議論のあるところである。逆に少量ステロイド長期投与により管理可能な症例において、ステロイドだけではだめだという根拠を示すエビデンスもない。明らかにステロイドの大量長期大量は問題であるが、少量の長期投与により再発を抑制し、かつ重大な有害事象も発生しないのであれば、必ずしもステロイドのみに依存することが問題ともいえない。そのような事情が、実際今回のアンケートで明らかになったように、ネフローゼ症候群の治療における多様性の原因と考えられる。

II. 特発性ネフローゼ症候群再発時ステロイド治療

アンケート結果によると再発時に ISKDC に準じた治療を選択しているのは 44.1%にすぎず、再発時のステロイド投与法に関してはさらに複雑である。現時点でのエビデンスを考慮すると、再発予防には長期ステロイド投与が優れているという結論になる。再発する症例であるから長期投与の合理性が支持されるが、約半数は非頻回再発症例であり、ISKDC に準じた治療により管理されたとしても大きな問題はないかもしれないにもかかわらず、長期投与が余儀なくされることになる。結局のところ、再発をステロイドのみで防止しようとするのか、それとも再発が究極の問題ではなくて、再発を予防しようとして長期ステロイド投与を行い、その結果有害作用が問題になることを悪しとするかの問題である。その点にかんして、長期ステロイド投与の有害作用が実際どのようなものかのエビデンスの集積が必要である。

頻回再発症例においては場合によっては長期漸減ステロイド投与が勧められるかもしれない。しかし、頻回再発と診断するためには ISKDC に準じた治療が適している。したがって、再発時においてもまずは ISKDC に準じた治療を行い、頻回再発か非頻回再発かを診断した後、必要により長期漸減ステロイド投与で管理する方法も考えられる。しかし、近年、頻回再発症例ではシクロスポリン等の免疫抑制剤が使用されることが多く、議論のあるところである。

長期漸減法は、短期減量より再発回数が少ないために、総ステロイド投与量が少なくなることありうる。特に治療をステロイドのみに依存して行った場合そのようになることが多い。したがって、近年はステロイド投与量を減少させることを目的にシクロスポリン

等の免疫抑制剤を使用する場合が増加している。しかし、シクロスポリンには腎毒性という大きな問題があり、腎生検が施行できない症例においては原則使用できない。さらに、近年の我が国の小児慢性特性疾患治療研究事業の見直し等の実情を鑑みると、患者家族の経済的負担等の問題もあり、症例によっては長期漸減法を選択せざるをえない。

以上のような状況を考慮し、今回の診療指針としては、(A) ISKDC の再発時の標準法と (B) 「ISKDC に準じた治療で3か月までの治療期間」を選択したなかで最も回答頻度が高かった減量方式を今回の治療指針として選択する。しかし、長期漸減療法も選択可能にした。

参考資料

1) ISKDC によるステロイド投与方法 (標準法)

<初発時>

(1) プレドニゾン 60 mg/m²/日 (約 2 mg/kg/日) 分3 連日投与 4週間 (最大 80 mg)

(2) プレドニゾン 40 mg/m²/回 (約 1.3 mg/kg/回) 分1 隔日投与あるいは3投4休 4週間

<再発時>

(1) プレドニゾン 60 mg/m²/日 (約 2 mg/kg/日) 分3 連日投与 尿蛋白消失確認後3日まで (最大 80 mg)

(2) プレドニゾン 40 mg/m²/回 (約 1.3 mg/kg/回) 分1 隔日投与あるいは3投4休 4週間

2) コクランレビューの結論(9)

<治療の実際について>

小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群の初発治療にかんして、3か月以上のプレドニゾン投与では、2か月の治療(標準法)と比較して、治療終了後12~24か月までの再発が少ない。さらに、最高7か月までは治療が長いほど再発が減る。標準法により60%の再発の可能性をもつ集団において、プレドニゾン4週連日投与後6か月間の隔日投与を行うと、再発を33%に減らすことができる。

プレドニゾン連日投与において、分割投与でも一回投与でも効果は同じである。

隔日投与は、3投4休よりも寛解維持のために、より効果的である。

ステロイド感受性ネフローゼ症候群の再発症例において、プレドニゾン隔日投与の長期継続は、ISKDCの再発時の標準法より効果的である。

<今後の治療研究にかんして>

治療期間が7か月までは長いほど治療終了後の再発が少なく、長期投与は2か月の標準法より効果的なようである。しかし、プレドニゾン4週連日投与後6か月の隔日投与を行

う治療法と2か月の標準法を比較し、このレビューの結論を確かめるためには、より適切にデザインされ結論を導く出すために十分に有効なランダムマイズドコントロールトリアル(RCT)が必要である。

頻回再発型ネフローゼ症候群における最適なステロイド投与法は、決定できなかった。

実際の臨床の場において、しばしばプレドニゾン長期隔日投与が用いられる。今後、プレドニゾンの減量法が異なった群を比較するRCTが考慮される。

小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群では感染に伴いしばしば再発する。感染時にプレドニゾンを増量することによって、再発を予防することができるかどうか確認するために、今後、RCTが必要である。

小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群においてはステロイド投与後に副腎機能不全がみられることがあり、この状態が再発する要因の一つかもしれない。そのような小児においてのステロイド投与の有効性は、今後のRCTにより調べる必要性がある。

小児のステロイド感受性ネフローゼ症候群における漢方薬の再発抑制効果についてのスタディーは、今後考慮されなければならない。

小児頻回再発型ネフローゼ症候群における deflazacort の有効性については、今後、より長期のより多数例におけるプレドニゾンとの比較試験が必要である。

文献

- 1) 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. In Proceeding of the Sixth International Congress of Nephrology. Basel, Karger, 1976:470-485.
- 2) International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children. A randomized trial comparing two prednisolone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. J Pediatr 1979;95:239-242.
- 3) Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Alternate day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. Eur J Pediatr 1981;135:229-237.
- 4) Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Lancet 1988;1:380-387.
- 5) Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicenter cooperative studies. Eur J Pediatr 1991;150:380-387.

- 6) Ehrich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr 1993;152:357-61.
- 7) 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.
- 8) 吉川徳茂, 伊藤拓, 武越靖郎, 本田雅敬, 栗津緑, 飯島一誠, 中村肇, 清野佳紀, 武田修明, 服部新三郎, 松田一郎. 小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群, 柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発. プロスペクティブコントロールスタディ. . 日腎会誌 1998;40:587-590 .
- 9) Hodson, EM; Knight, JF; Willis, NS; Craig, JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews The Cochrane Library, The Cochrane Collaboration Volume (4) 2004

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療

定義

- 1) 頻回再発型ネフローゼ症候群: 初発時ステロイド治療を施行して寛解となった後 6 か月以内に 2 回以上の再発、あるいは任意の 12 か月間に 4 回以上再発する場合
- 2) ステロイド依存性ネフローゼ症候群: ステロイド治療中あるいはステロイド中止 2 週間以内に 2 回連続再発する場合

治療指針

効果や副作用を考慮し、以下の 3 剤のいずれかを選択する

- (1) シクロスポリン 3-6 mg/kg 標準体重/日 投与
血中濃度を測定しながら投与量を調節する (注 1)
- (2) シクロフォスファミド 2-3 mg/kg 標準体重/日で 8-12 週間投与 (注 2)
- (3) ミゾリビン 4 mg/kg 標準体重/日 投与

注 1: 血中濃度の測定法としては、トラフ値 (内服直前値) C2 値 (内服後 2 時間値) AUC_{0-4} (内服後 4 時間までの Area under the concentration curve) などが用いられる。サンディミュンをトラフ値で 100 ng/ml となるよう調節し投与した場合には、2 年間以上続けて投与するとシクロスポリン慢性腎障害の頻度が増加するという報告がある (1)。シクロスポリン慢性腎障害の診断には腎生検が必要である。

注 2: 累積投与量が 300mg/kg を越えると無精子症などの性腺障害 (特に男性) の頻度が高くなると報告されている (2)。

追記

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の定義は、評議員に対するアンケートでも、大多数が上記の ISKDC 等による国際的な定義を用いており、わが国でも上記の定義を用いて差しつかえないであろう。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々のステロイド薬の副作用が出現するためステロイド剤からの離脱並びに同剤の減量の目的でしばしば免疫抑制剤が用いられる。

コクランレビューの “Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children” では、シクロフォスファミドあるいはクロラムブシルの 8 週間投与及びシクロスポリンあるいはレバミゾールの長期投与は、ステロイド単独投与に比較して頻回再発型ネフローゼ症候群の再発のリスクを減少させるが、これらの治療のうち、どの治療法が最も有効であるかは依然明らかではなく、現時点では、どの治療法を選択するかは、治療期

間や副作用などを考慮した主治医や患者の判断によって決めるべきであろうと結論づけている(3)。

クロラムブシルとレバミゾールはわが国では入手困難であり、現在、わが国で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群によく使用されている薬剤としては、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンの3剤が挙げられる。

現時点では、これらの薬剤のどれを選択するかは、その効果や副作用を考慮し、主治医や患者・家族の判断で決定されるべきであろう。

1. シクロスポリン治療

シクロスポリンはシクロフォスファミドを投与しても無効な場合やシクロフォスファミドの副作用、特に性腺障害や催腫瘍性などの重篤な副作用を回避する目的でしばしば用いられる薬剤であり、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療薬として有用である。実際、大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であると報告されている(4-5)。しかし、シクロスポリンは投与を中止すると再発する可能性が非常に高いという特徴がある。また、シクロスポリンには、慢性腎障害や神経毒性(白質脳症)などの重篤な副作用があり注意が必要である。

シクロスポリン慢性腎障害は、尿検査や血液検査での診断は不可能であり、その診断には腎生検が必要である。シクロスポリン慢性腎障害は細動脈病変と間質病変からなるが、細動脈病変はシクロスポリンを6ヵ月から1年間中止することで有意に改善し、間質病変も進行しないことが明らかになっている(7-8)。また、中等量のシクロスポリン(トラフ値で100 ng/ml程度)を投与した場合には、2年間以上の長期投与が間質病変を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなっている(1)。

頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の再発防止に有効でかつ安全なシクロスポリン投与法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会(代表世話人:本田雅敬)が前方視的比較研究を行った。その結果、投与後6ヵ月間はトラフ値80-100 ng/mlとし、7ヵ月目からはトラフ値60-80 ng/mlで18ヵ月間の計24ヵ月間治療を行うと、約半数の症例はシクロスポリン投与中寛解を維持した。この投与方法では、約18%の症例で慢性腎毒性を呈したがその大半は回復可能と考えられる軽度の細動脈病変であり、有意な間質病変を呈した症例はなかった(9)。

前述のように、細動脈病変はシクロスポリン中止により改善することを勘案すると、再発防止効果に優れ、有意な間質病変も引き起こさない上記の投与方法は、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン投与方法として許容できる投与方法であると考えられる。

上記の研究はシクロスポリンの旧製剤であるサンディミュンを用いたものであるが、新たに開発されたマイクロエマルジョン製剤であるネオールを用いた場合でも、ほぼ同様の結果が得られている。しかし、移植領域では、ネオールの血中濃度モニタリングはトラフ値から C2 値に移行する傾向にあり、小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群でも C2 モニタリングのほうが、より有用である可能性が考えられるが、現時点では、有効で安全な C2 レベルは明らかではなく、今後、前方視的比較試験によって適正な目標 C2 値が決定される必要がある。

II . シクロフォスファミド治療

シクロフォスファミドの頻回再発型ネフローゼ症候群に対する有用性 (2-3 mg/kg/day 8 週間) は Barratt やその他の報告で明らかである (10)。しかし、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する有用性に関しては、2mg/kg/day 8 週間では無効とされている (11)。また、2mg/kg/day 12 週間では有効とする報告 (12) もあるが、無効とする報告 (13) もあり controversial である。また、骨髄抑制、肝機能障害、出血性膀胱炎、性腺障害や催腫瘍性などの副作用に注意する必要がある。特に男性の性腺障害は重大な問題であり、累積投与量が 300 mg/kg を越えると高率に無精子症あるいは乏精子症を起こすので、累積投与量は 200-300 mg/kg 以内にとどめるべきである (2)。

III . ミゾリビン治療

ミゾリビンは日本で開発された代謝拮抗薬であり、小児ミゾリビン研究会による double-blind, placebo-controlled, multicenter trial により、頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミゾリビン 4mg/kg/day 48 週間投与とプラセボ 48 週間投与が比較され、その有効性、安全性が検討された。その結果、登録症例全体では、ミゾリビン群と placebo 群間で再発率に有意な差を認めなかったが、10 歳以下の症例ではミゾリビン群の再発率は placebo 群に比して有意に低かった (14)。しかし、10 歳以下の症例でもミゾリビン治療開始 1 年後の寛解維持率は 40% 以下であり、再発抑制という点からは十分な効果は期待できない。一方、副作用としては高尿酸血症が認められたのみであり、その大半はミゾリビンを中止や減量することなく継続投与が可能であった。従って、ミゾリビンは、その有効性は低い、副作用が非常に少ないという点では有用である。高用量のミゾリビン投与が有効である可能性は否定できないが、その有効性と安全性の評価のためには大規模な前方視的比較研究が必要である。

文献

- 1) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61:1801-1805.
- 2) 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.
- 3) Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephritic syndrome in children (Review) *The Cochrane Library* 2005, Issue 1, John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, Nakamura H, Yoshikawa N. Immunohistochemical analysis of renin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2265-2271.
- 8) Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshikawa N. Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:723-737.
- 9) 池田昌弘、本田雅敬 . ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療 . 腎と透析 2001;50:353-356.
- 10) Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 1970;2:479-482.
- 11) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982;306:451-454.
- 12) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course.

Arch Dis Child 1987;62:1102-110.6

- 13) Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1990;65:1147-1150.
- 14) Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. Kidney Int. 2000;58:317-324.

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療

定義

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：4 週間のプレドニゾロン初期治療でも蛋白尿が消失せず血清アルブミン値が 2.5g/dl 以下

治療指針

プレドニゾロン：1mg/kg 隔日朝 1 回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン

3~7 mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100-150 ng/ml (3 か月)

トラフ値 80-100 ng/ml (3 か月~1 年)

トラフ値 60- 80 ng/ml (1 年以降)

(2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン 20~30mg/kg/回(最大 1g)静脈内投与 3 回を 1クールとして計 1~10クール施行する。ただしメチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

* (1)または(2)または(1) + (2)併用の治療を選択する。

* 治療期間は 6 か月~2 年間とする。

* 寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に变化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

注 1：シクロスポリン 2 年間投与後に腎生検を施行し、腎障害の副作用を評価する。

注 2：ネフローゼ状態での、ステロイド大量療法・シクロスポリン治療には、感染症・高血圧など重篤な合併症や副作用に十分な注意が必要である。腎臓専門医による治療が望ましい。

追記

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は発症後 10 年で 30%~40%が腎不全にいたる(1)。組織学的には微少系球体変化、巣状分節性系球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでも巣状分節性系球体硬化症は予後不良で小児腎不全の原因の約 20%をしめる。

最終腎生検所見が巣状分節性系球体硬化症の場合、明らかに長期予後は不良で、寛解率は低く高率に腎不全に移行するのに対し、最終腎生検所見が微小系球体変化やびまん性メサンギウム増殖の場合は免疫抑制剤への反応もよく予後良好である。このため腎生検所見

によって治療法を変えるという考え方は妥当である。事実アンケート結果でも、腎生検所見により治療を変更するという意見（34名）が、変更しないという意見（14名）をうまわっていた。前者では、腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合、メチルプレドニゾン大量療法+シクロスポリン+プレドニン併用を選択し、微小糸球体変化の場合、シクロスポリン+プレドニン併用またはメチルプレドニゾン大量療法単独+プレドニン併用を選択する傾向がみられた。一方、初回腎生検の結果と最終予後は相関しないという報告もある（1）。またコクランレビューでも、腎生検所見による治療効果の有意な違いを証明できないとしており、今回のガイドラインにおいては病理組織別の治療方針を示すのは困難であると判断した。

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるランダム化比較試験の報告はきわめて少なく、現在のところエビデンスに基づいた確立した治療法というものは存在しない。本ガイドライン作成にあたり、基本方針として、最も権威あるメタアナリシスとして知られるコクランレビュー（“Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children.”）の結論を尊重しながら、アンケート結果に基づき我が国の治療の実状に配慮した治療指針作成を試みた。しかしながら現時点では、あくまで暫定的なガイドラインであり今後の研究動向により随時変更していく必要がある。

I. 対象

International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) の定義によればステロイド抵抗性ネフローゼ症候群とは、プレドニゾン $60\text{mg}/\text{m}^2$ 連日投与 4 週間および $40\text{mg}/\text{m}^2$, 3 投 4 休（または隔日投与）4 週間でも蛋白尿が消失しない場合とされる。今回、当委員会が学会評議員に対して実施したアンケート調査では、回答者の 90%（43/48）がステロイド抵抗性の定義として 4 週間のステロイド投与に反応しない場合と回答しており、実務上は 4 週間でステロイド抵抗性を判定してもかまわないと思われる。原発性ネフローゼ症候群の中でも、膜性増殖性腎炎、膜性腎症や IgA 腎症などの腎炎性ネフローゼ症候群は対象から除外した。またステロイド投与 4 週間の時点で血清アルブミン値が $2.5\text{g}/\text{dl}$ 以下を示しネフローゼ状態が持続する患者のみをこのガイドラインの対象とし、不完全寛解例は対象から除外した。

II. ステロイド

近年、成人領域ではステロイド長期投与の有効性が報告され 6 か月以上にわたるステロイド投与が推奨されている（2, 3）。しかし小児科領域ではステロイド単独長期投与の有効性を示した報告はなく、成長抑制などの副作用を考慮すると長期の連日投与は避けるべ

きであろう。また思春期では少量隔日投与でも成長抑制をきたすため注意が必要である。後述のように免疫抑制剤やステロイド大量療法との併用が望ましい。

III. シクロスポリン

2 編の短期ランダム化比較試験によれば、シクロスポリン (3–6mg/kg/day) とプレドニゾンの併用 6 か月投与は無治療またはプレドニゾン単独投与に比べ有意に完全寛解率 (30–40%) を増加させるとしている (4, 5)。このようにシクロスポリンの短期効果は良好であるが、投与中止後の再発が多く長期予後は不明である。

現在シクロスポリン投与による長期予後を評価したランダム化比較試験は存在しないが、シクロスポリン長期大量投与 (平均 7mg/kg/day、27.5 か月) での長期経過 (8.5 年) を後方視的に検討した報告では腎不全率が historical control に対し有意に減少 (24% VS 78%) したとしている (6)。

当委員会の施行したアンケート調査でもステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の初期治療としてシクロスポリンとプレドニゾンの併用療法がもっとも多く選択されていた。以上を考慮すると、シクロスポリンとプレドニゾンの併用療法はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の初期治療として妥当と考える。ただし、コクランレビューでは、シクロスポリンの有効性に言及しているものの、最終的結論をだすには現時点では不十分としており特に長期予後に関するエビデンスの集積が今後必要と考えられる。

シクロスポリン投与量に関しては、トラフ値で 100–200 ng/ml 程度を目標にしている論文が多い (6-9)。高用量長期投与はたしかに有効と考えられるが、腎毒性の懸念がある。腎移植での初期投与量から考えて治療開始後寛解を得るまでの 3 か月間のトラフ値 100-150ng/ml は許容範囲と考えられる。ただしトラフ値 100ng/ml で 2 年間投与した場合、約半数に腎毒性が出現したとの報告もあるため 1 年間以上投与する場合は 1 年の時点で 60-80ng/ml に減量することとした (10)。

シクロスポリン血中濃度測定に関しては、現在トラフ値モニタリングが主流であるが、近年腎移植領域では投与 2 時間値 (C2 値) による調節がより有用との見解があり、将来 C2 値モニタリングに移行していく可能性もある。

IV. ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾン大量療法と免疫抑制剤の併用療法に関するランダム化比較試験の報告は今のところ存在しないが、複数の観察試験によればその完全寛解率は 32–82% と報告され、現在多数の施設で広く施行されている (11-16)。

Mendoza らはステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対し、計 30 回のメチルプレド

ニゾロン経静脈投与（30mg/kg、最大 1g）とプレドニゾン内服を行い、無効時にはさらにアルキル化剤（シクロフォスファミドまたはクロラムブシル）を併用して、平均 46 か月で 23 例中 12 例（52%）が完全寛解したと報告した（11-13）。ただし 44% が 2 クール以上アルキル化剤を投与されておりシクロフォスファミドによる性腺障害などの有害作用が懸念される。一方 Waldo らは、メチルプレドニゾン大量療法とシクロスポリンを併用し 10 例中 8 例が完全寛解するという好成績を報告している（12）。

アンケート調査ではメチルプレドニゾン大量療法に併用する免疫抑制剤として大半の評議員はシクロスポリンをあげており、当ガイドラインでは併用薬としてシクロスポリンを選択した。

メチルプレドニゾンの投与回数に関しては、アンケートでは 1-5 クール（3-15 回）という回答がほとんどであったが、文献では 8-42 回などと幅があり、当ガイドラインでは暫定的に 1-10 クール（3-30 回）としたが、今後、有効性と副作用を十分評価した後に再検討する必要がある。

参考資料

1) ISKDC による多施設共同試験では、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロフォスファミド投与（プレドニゾン併用）の効果は否定的であるが（17）、コクランレビューでは試験のサンプルサイズが小さいなどの理由で有効性を完全には否定できないとしている。

文献

- 1) Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux MF, Habib R, Broyer M. Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl.* 1997;51: S 85-90.
- 2) Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994;23:773-783.
- 3) Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999;34:618-25.
- 4) Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:56-63.
- 5) Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L,

- Lusvarghi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993;43:1377-84.
- 6) Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1995;5(10):1820-5.
- 7) Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int.* 1999;56:2220-6.
- 8) Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:10-8.
- 9) Patrick Niaudet, the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr.* 1994;125:981-6.
- 10) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002;61:1801-5.
- 11) Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996;10:772-778.
- 12) Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998;12:397-400.
- 13) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990;14:303-7.
- 14) Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995;43:84-8.
- 15) Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:245-50.

- 16) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1232-6.
- 17) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1996;10:590-3.