◆原 著◆

成人期にキャリアオーバーした
小児特発性ネフローゼ症候群の検討

清水 次子・梶本 博子・中林 佳信
 納谷真由美・岡野 創造・北條 誠
 大久保秀夫・川勝 秀一・館石 捷二

要 旨

小児特発性ネフローゼ症候群の長期予後は良好とされるが、成人期まで再発を繰り返す症例が一部に認められる。我々は小児期に発症し17歳以降まで経過観察できた25例について検討した。16歳以降に再発を認めたキャリアオーバー群は15例で、非キャリアオーバー群に比べて発症年齢が低く、初発時の血清アルブミンが低かった。また全経過中の再発回数や再発頻度が高く、頻回再発例が多かった。特に13歳～15歳の再発頻度は非キャリアオーバー群に比べて有意に高く、中学生時代に再発を繰り返す症例はキャリアオーバーに注意すべきであると考えられた。またステロイド剤の成長に及ぼす影響について検討したが、キャリアオーバー群の男児では最終身長が163.8cmと平均を下回った。

小児特発性ネフローゼ症候群では、長期予後を見据え大量のステロイド剤投与を避ける方針で治療すべきであると考えられた。

序 言

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の76.6%は、腎

組織学的には微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) である¹⁾。MCNS の生命予後は一般に良好とされているが^{2,3)}、なかには再発を繰り返して成人期にキャリアオーバーする症例が認められる。また頻回再発例やステロイド依存例では、長期にわたるステロイド剤服用のために起こる副作用が問題になる。

今回我々は、小児特発性ネフローゼ症候群のなかで成人期にキャリアオーバーする症例の特徴を明らかにし、さらに成人期まで再発を繰り返す症例におけるステロイド剤の成長に及ぼす影響を知る目的で、当科で経験した症例を検討したので報告する。

対象・方法

1970年から1996年の26年間に当科を受診した15歳以下発症の小児特発性ネフローゼ症候群のうち、初発時のステロイド感受性が良好であり、当科で5年以上経過観察を続け年齢が17歳以上に達した25例を対象とした。25例のうち、16歳以降もまだ再発を認めた15例をキャリアオーバー群、16歳以降には再発を認めなかった10例を非キャリアオーバー群として、その臨床像、検査所見、経過、最終身長について比較検討した。

なお、初発時より当科で治療を開始した18例中15例では、初期治療をプレドニゾロン換算30～40mg/M²/日の比較的少量で開始した。残りの3例および他施設で治療を開始された7例では、初期治療のステロイドがプレドニゾロン換算60mg/M²/日であった。頻回再発は6カ月

Key Words : 小児特発性ネフローゼ症候群
 キャリーオーバー
 頻回再発
 低身長

京都市立病院 小児科

(〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町1-2)

Clinical study of patients with idiopathic nephrotic syndrome carried over beyond childhood

Tsugiko Shimizu, Hiroko Kajimoto, Yoshinobu Nakabayashi, Mayumi Naya, Sozo Okano, Makoto Hojo, Hideo Ohkubo, Hidekazu Kawakatsu, Shoji Tateishi

Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital

表1 初発時の特徴

	キャリアオーバー群	非キャリアオーバー群
症例数	15	10
発症年齢 (歳)	7.2±4.1	10.5±3.1 ※
初発時		
Alb (g/dl)	1.7±0.3	2.0±0.4 ※
ステロイド投与～寛解 (日)	9.7±3.5	9.0±2.2
早期再発	9(60%)	4(40%)

Alb: 初回採血時の血清アルブミン値 (ステロイド未治療)

※p<0.05

表2 再発状況

	キャリアオーバー群	非キャリアオーバー群
症例数	n=15	n=10
全経過		
非再発	0	3
非頻回再発	5	4
頻回再発	10	3
15歳時再発例	13/15	0/10 ※
13～15歳時		
再発回数	3.7±2.4	0.3±0.5 ※
再発頻度	1.2±0.8	0.1±0.1 ※
再発例	13/15(87%)	3/10(30%) ※

※p<0.01

図1 全経過中の再発頻度

以内に2回以上、12カ月以内に3回以上再発したものとし、また初発時の寛解から6カ月以内に初回再発を認めたものを早期再発とした。統計学的検討は student-t 検定および χ^2 検定を行った。

成績

全症例の発症年齢は1～14歳(平均8.5歳)、男児22例、女児3例であった。経過観察年数は5～21年(平均11.8年)、最終観察時年齢は17歳～27歳(平均19.5歳)であった。

キャリアオーバー群と非キャリアオーバー群の初発時の特徴を比較するとキャリアオーバー群の発症年齢は7.2±4.1歳と非キャリアオーバー群の10.5±3.1歳に比較して有意に低かった。初発時の検査所見では、血清アルブミンがキャリアオーバー群で有意に低かった。ステロイド剤投与から寛解までに要した日数は、キャリアオーバー群で9.7±3.5日、非キャリアオーバー群で9.2±2.2日と両群に差を認めなかった。また早期再発例はキャリアオーバー群で15例中9例(60%)、非キャリアオーバー群で10例中4例(40%)と、キャリアオーバー群に多く認めたが有意差はなかった(表1)。

全経過を通じての再発頻度(再発回数÷経過観察年数)を図1に示した。キャリアオーバー群では、非キャリアオーバー群に比べて再発回数、再発頻度も高い傾向にあり、特に再発頻度が1以上つまり全経過を平均し

図2 経過年数からみた再発率

て1年に1回以上の再発を認めた症例は、すべてキャリアオーバー例であった。

またキャリアオーバー群では、15例中10例が全経過中いずれかの時点で頻回再発を認めたのに対し、非キャリアオーバー群では10例中3例のみが頻回再発を認めた。また15歳時の1年間の再発状況を検討すると、キャリアオーバー群では13例が再発を認めたのに対し、非キャリアオーバー群では1例も再発を認めなかった。さらに中学生年齢(13歳～15歳)の再発について同様に検討したところ、キャリアオーバー群は非キャリアオーバー群に比べ有意に再発回数、再発頻度も多かった(表2)。

発症から経時的な再発状況を検討するために経過年数ごとの再発率(その年に再発を認めた症例数÷その年の全症例数)を求めた。非キャリアオーバー群では発症から3年目に再発率は20%(10例中2例)となり、その後は22%以下の再発率で経過し、10年経過した4例は全例再発を認めなかった。一方、キャリアオーバー群では発症後3年を経過してもなお再発を続ける症例が71%(14例中10例)と多く、5年で64%(14例中9例)、8年で

図3 年齢別にみた再発率

図4 最終身長およびSDスコア(男児)

58% (12例中7例), 10年で50% (12例中6例)であった(図2)。また年齢別の再発率では, 非キャリアオーバー群では11歳の再発率が33% (6例中2例), 13歳で25% (8例中2例)と低く, 15歳には10例全例に再発を認めなかったのに対して, キャリーオーバー群では10歳

表3 低身長例の特徴

症例	1	2	3
性	M	F	M
初発時			
年齢	7	7	4
ス剤開始量	50mg/M ² ※	60mg/M ² ※	※
早期再発	+	+	-
身長(SD)	114.2(0)	不明	107.9(-0.8)
身長測定年齢	6Y1M		5Y7M
再発			
回数	27	当科初診 15歳	16
頻度	1.8	それまで頻回再発	0.8
全経過	13~15歳		
度	1.0	不明	1.3
観察最終時			
年齢	21	21	24
身長(SD)	142(-5)	142.5(-3.3)	157.8(-2.3)

※他院で開始

以降に再発率は高くなり, 14歳では87% (15例中13例)が再発して, 再発率のピークを認めた。その後も16歳で67% (15例中10例), 18歳で83% (12例中10例), 20歳で38% (8例中3例)と, 18歳時にも再発率の上昇が見られた(図3)。

両群の最終身長およびそのSDスコアを比較すると, 非キャリアオーバー群の男子の平均身長は168.7cmに対し, キャリーオーバー群では163.8cmと低い傾向を示したが有意差は無かった。またSDスコアは男子の非キャリアオーバー群では 0.13 ± 0.91 と平均に劣らない身長であるのに対して, キャリーオーバー群では -0.98 ± 1.59 と平均を下回る身長で, $-2SD$ 以下の症例が2例認められた(図4)。女子においても $-2SD$ 以下の症例が1例認められた。低身長3例の特徴を表3にまとめた。症例1は7歳の発症時には平均身長であったが, 18歳まで他院で27回の再発に対してステロイド治療を行われた結果, 最終身長は142cm ($-5SD$)と著しい低身長となった。症例2も他院で15歳まで治療を受けてきた頻回再発例であったが, 最終身長142.5cm ($-3.3SD$)であった。症例3は4歳発症で当院へ5歳で紹介された。5歳7カ月時の身長は $-0.8SD$ であったが, 思春期の再発頻度が1.3と高く最終身長は157.8cm ($-2.3SD$)となった(表3)。

考 察

小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の多くは, 一般に再発を繰り返すものの予後は良好なMCNSとされているが, 一部の症例は成人期に至っても再発を繰り返し, 治療の継続が必要となる。成人期へのキャリアオーバー率は15%~56.9%と報告によって様々であるが^{4)~8)}, これはキャリアオーバーの定義が15歳以上とす

るものから20歳以上とするものまで様々であり、症例の重症度にも偏りがあるためと考えられる。いずれにしても成人期へキャリアオーバーする症例が少なからず存在することから、長期にわたるステロイド治療の副作用や、患児の身体的・精神的発達を長いスパンで考えながら治療する必要がある。

成人期へキャリアオーバーする症例の特徴については様々な検討がなされているが、年齢的には発症年齢が高齢である方がキャリアオーバーし易いとする報告が多い⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかし年齢的な偏りは無いとの報告や⁶⁾⁷⁾、全例6歳以下の発症であったという報告²⁾もあり、我々の症例でもキャリアオーバー群のほうが発症年齢が有意に低いという結果が得られた。ただ我々の症例のうち、低年齢発症で再発の少ないものは15歳までに経過観察を終えてしまった症例も多く、それらは非キャリアオーバー群に含まれるとすればその平均発症年齢は低下すると考えられる。また今回の対象症例25例のうち、10歳以上に発症した13例では6例がキャリアオーバーし、7例が非キャリアオーバー例であったことから、高齢発症がキャリアオーバーし易いともいいにくく、発症時の年齢は長期予後に大きな影響は及ぼさない可能性が高い。

初発時の臨床所見ではキャリアオーバー群で有意に血清アルブミンの低下を認めたが、ステロイド投与から寛解までの日数や初回再発までの間隔に差は認めなかった。他の報告では血液検査や尿所見には有意差が無いとするものが多く⁵⁾⁷⁾、初発時の臨床所見から成人期へのキャリアオーバーを予測することは難しいと考えられた。

我々の症例はキャリアオーバー群の方が全経過中の再発回数、再発頻度とも高く、頻回再発を起こす症例が多かったが、これは高田らも同様の報告をしている⁴⁾。経時的に再発状態を検討すると、非キャリアオーバー群では発症後3年より再発率は20%以下となり、年齢的には11歳以降は再発率が急激に低下して12歳から15歳ではキャリアオーバー群に比べて有意に再発回数が少なかった。武市らも、非キャリアオーバー症例の最終再発年齢は11.8~11.9歳で、12歳以後に再発を認めない症例はキャリアオーバーの傾向は少ないと報告している⁸⁾。これは我々の結果と一致するものであり、中学生時代に再発を繰り返す症例は成人期へのキャリアオーバーに留意して、長期観察を怠らないよう患児や家族を指導すべきであると考えられた。

我々の症例はキャリアオーバー群では14歳と18歳に再発率のピークを認めたが、これは受験による精神的・肉体的ストレスや受診の困難性、さらには思春期によく見

られるステロイド剤の服薬拒否などが再発に関与している可能性も考えられた。伊藤らも同様に、非頻回再発群でも12歳、15歳、18歳前後に再発率のピークがあり、特に18歳は再発危険年齢として注意すべきであると報告している⁹⁾。我々の症例の中では長期寛解後再発を認めキャリアオーバーしたものが2例認められた。いずれも3歳発症で、1例は11年間再発が無く14歳で再発して、その後18歳までに4回の再発を認めた。他の1例は最初の1年間は4回再発したが、その後8年間寛解して12歳時に再発し19歳までに6回の再発を認めた。このように長期寛解例でも成人期に再発することがあり⁵⁾⁸⁾⁹⁾、中学時代や18歳の再発危険年齢で再発した症例は、その後も長期にわたり治療や経過観察を必要とする場合のあることを患児や家族に充分理解させるとともに、ステロイド剤や免疫抑制剤の副作用を考慮した上で治療を選択すべきであると考えられた。

さて成人期にキャリアオーバーする症例は、前述の様に再発回数が多く頻回再発例も多いことから、ステロイド剤の長期投与を受ける場合が多くその副作用が問題となる。小児ネフローゼ症候群のステロイド治療の副作用として報告頻度の高いものは、白内障や緑内障などの眼科的合併症と成長障害である⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾。そこで我々はキャリアオーバー症例の最終身長について検討したが、男子のキャリアオーバー群ではSDスコアが-0.98と平均以下の身長にとどまり非キャリアオーバー群に比べて低い傾向を認めた。最終身長が-2SD以下の著しい低身長をきたした症例は3例認められたが、いずれも初期治療は他院で開始され、そのうち2例は思春期を越えるまで他院でステロイド治療を受けていた。当科では初期から比較的少量のステロイドで治療を開始し、頻回再発例では免疫抑制剤を併用してできる限りステロイド剤の大量長期使用を控えている。その方針で治療した1歳初発の1女子例は、全経過中の再発回数が28回と多く、再発頻度が1.3で1年に平均して1回以上の再発を認め、8~9歳時に頻回再発を認めたにもかかわらず、最終身長は149.5cm (-1.5SD)と著明な低身長を避けることができた。他院で大量のステロイド治療を受けているにもかかわらず成人へキャリアオーバーし、さらにはステロイド剤の副作用によって最終身長やQOLを著しく障害した症例があることから、当科で行っている初発時および再発時のステロイド少量投与法は、成人にキャリアオーバーするような症例に対しては優れた治療法であると考えられた。

またステロイド剤は特に思春期の growth spurt の時期に大量に使用された場合、身長への影響が大きな問題

となることが知られている¹¹⁾。我々の症例でも最終身長が $-2.3SD$ となった男子例では、全経過の再発頻度が0.8であったが、13歳から15歳の再発頻度が1.3と多かった。従ってこの時期の治療には、シクロスポリンや他の免疫抑制剤を併用して、ステロイド剤の大量使用を避ける方針で治療すべきであると考えられた。また近年、ステロイド依存性ネフローゼ症候群における成長障害に対して成長ホルモン治療が試みられている¹²⁾。しかし成長障害以外の副作用も考慮すれば、できる限りステロイド剤の使用を減量するように心がけ、長期の予後を見据え、患児のQOLを考えた治療を慎重に選択すべきであると考えられた。

結 論

1. 17歳以降まで経過観察し得た小児特発性ネフローゼ症候群の25例で、成人期にキャリアオーバーする症例の特徴と、長期にわたるステロイド剤の成長に及ぼす影響について検討した。

2. 25例中15例がキャリアオーバーしたが、キャリアオーバー群は非キャリアオーバー群に比べて、有意に発症年齢が低く、初発時の血清アルブミンが低かった。また再発回数や再発頻度も高く、頻回再発例が多かった。

3. 非キャリアオーバー群は発症から3年の経過で再発頻度が低下し、13歳以降の再発率はキャリアオーバー群に比して有意に低かった。

4. キャリアオーバー群の男児の最終身長は非キャリアオーバー群に比べ低く、 $-0.98SD$ であった。

5. 小児特発性ネフローゼ症候群では、成人に至っても再発を繰り返す可能性のある症例を早期に見極めて、大量のステロイド剤投与を避ける方針で治療すべきであると考えられた。

文 献

- 1) A report of the International Study of Kidney Disease in

- Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 13: 159-165, 1978.
- 2) Trompeter, R. S., Lloyd, B. W., Hicks, J., White, R. H. R., Cameron, J. S.: Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet.* 1: 368-370, 1985.
- 3) A report of the International Study of Kidney Disease in Children.: Minimal change nephrotic syndrome in children: Deaths during the first 5 to 15 years' observation. *Pediatr.* 73: 497-501, 1984.
- 4) 高田恒郎, 柳原俊雄, 五十嵐隆夫, 桑原春樹, 佐伯陽子, 吉住 昭, 和田博義: 微少変化ネフローゼ症候群の長期経過. *日児誌* 92: 899-905, 1988.
- 5) 伊藤克己, 甲能深雪, 川口 洋, 服部元史, 小松康宏, 武田優美子, 久保田令子, 角田由里: 小児ネフローゼ症候群の長期予後一特に, 微少変化群で成人領域へ carry over した症例について. *小児科臨床* 43: 1376-1385, 1990.
- 6) 船井 守, 岡田 要, 森本雄次, 安友康二, 香美祥二, 川上浩一郎, 久原 孝, 矢野一郎, 黒田泰弘: 特発性ネフローゼ症候群の小児期から成人期へのキャリアオーバー症例の臨床的検討. *日児腎誌* 7: 76-80, 1994.
- 7) 友野順章, 安井 清, 奥山利也, 小菅啓司, 金谷淳子, 吉田義幸: 当院で過去23年間に経験したネフローゼ症候群の臨床統計. *小児科臨床* 50: 53-57, 1997.
- 8) 武市幸子, 田澤正浩, 諸岡正史, 美濃和 茂: 小児期発症の微少変化型ネフローゼ症候群の長期予後について. *日腎会誌* 39: 155-160, 1997.
- 9) Cuoghi, D., Vangelista, A., Baraldi, A., Cheli, E.: Relapse of nephrotic syndrome following remission for 20 years. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 4: 211-214, 1983.
- 10) 行実成徳, 中野光郎, 加藤裕久: 小児のステロイド療法, とくに副作用としての成長障害に関する検討. *ホと臨床* 35: 1321-1326, 1987.
- 11) 高橋 勉, 稲場 進, 大嶋忠幸, 石原俊二, 豊田由紀, 黒瀬京子, 高井里香, 吉田礼子, 岡田敏夫, 高田恒郎, 柳原俊雄: 小児特発性ネフローゼ症候群の身長発育に関する検討—ステロイド剤との関係—. *日児誌* 95: 1850-1855, 1991.
- 12) 佐藤都留雄, 宇田紀子, 橋本 剛, 中山信吾, 田名部宗之, 工藤正文: ステロイド依存性ネフローゼ症候群における成長障害の治療—成長ホルモンの試み—. *日児誌* 98: 66-72, 1994.