微小変化型ネフローゼ症候群の一般診療 における免疫抑制療法の現状について

田中 完^{*1}・平野 浩次^{*1}・伊東 亮助^{*1}
小野寺 典夫^{*1}・門間 信博^{*2}・和賀 忍^{*3}

要 旨

小児科一般診療での微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) に対する免疫抑制剤 mizoribine (MZB), ciclosporine (CsA) を用いた免疫抑制療法の現状を明らかにするために、当科で治療管理中の MCNS 例で経過中に MZB, CsA を使用した 7 例を臨床的に検討した。対象は男児 5 例、女児 2 例で MCNS 発症年齢は 2 歳 3 カ月から 8 歳 5 カ月 (平均 5 歳 2 カ月), MZB, CsA が開始された年齢は 3 歳 8 カ月から 11 歳 9 カ月 (平均 7 歳 2 カ月) であった。病型は 6 例がステロイド依存性、1 例が抵抗性であり、4 例では既に cyclophosphamide が使用されていた。依存性の 6 例では先ず MZB が使用され、2 例 (33.3%) で再発回数、ステロイド剤の減量効果を認めた。4 例では無効と判断され、2 例は azathioprine, 2 例は CsA で治療された。抵抗性の 1 例は CsA が使用され、CsA 投与の 3 例ではいずれも臨床的に有効であった。MZB, CsA の臨床応用は一般診療での MCNS の病勢管理を行い易くしつつある。

緒 言

これまでアルキル化剤 cyclophosphamide (CPM) の小児期のステロイド依存性や抵抗性の微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome: MCNS) に対する再発抑制効果は確立しているが^{1)~3)}、一般診療の場合では CPM の総投与量、性腺への毒性⁴⁾ からその使用がしばしば制限され、MCNS の治療、管理に困難をきたすことが少なくはなかった。近年、新しい免疫抑制剤 mizoribine (MZB), ciclosporine (CsA) が移植医療以外に MCNS 治療を含めた一般臨床への応用が可能となり⁵⁾、MCNS に対する治療管理の選択肢が拡がりつつある^{6)~10)}。

今回、われわれは一般診療での小児期ステロイド依存性、抵抗性の MCNS 治療における、これらの新しい免疫抑制剤を用いた免疫抑制療法の現状を明らかにするために、岩手県立北上病院小児科で治療管理中の MCNS 症例で経過中にこれらの免疫抑制剤を使用した症例の臨床的検討を行ったので報告する。

対象、および方法

対象は当科で治療管理中の MCNS 症例で経過中にステロイド依存性、または抵抗性のために MZB または CsA, あるいはその両者が使用された 7 例である (表 1)。これらの症例の MCNS 発症年齢は 2 歳 3 カ月から 8 歳 5 カ月、平均 5 歳 2 カ月、男児 5 例、女児 2 例であった。また、経過中の MZB または CsA の初回開始年齢は 3 歳

^{*1}岩手県立北上病院 小児科
(〒024-0063 北上市九年橋3-15-36)

^{*2}盛岡赤十字病院 病理部

^{*3}弘前大学医学部 小児科

Alternative treatment to alkylating agents in childhood minimal-change nephrotic syndrome in a clinical practice

Hiroshi Tanaka^{*1}, Kohji Hirano^{*1}, Ryosuke Ito^{*1}, Norio Onodera^{*1}, Nobuhiro Monma^{*2} and Shinobu Waga^{*3}

^{*1}Division of Pediatrics, Iwate Prefectural Kitakami Hospital

^{*2}Division of Pathology, Morioka Red Cross Hospital

^{*3}Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine

Key words: 微小変化型ネフローゼ症候群

ステロイド依存性

アザチオプリン

ミゾリビン

シクロスポリン

表1 対象症例

症例1,5,6,7の4例は既に cyclophosphamide による免疫抑制療法を経験していた。

症例	性	発症年齢	腎組織	MZB/CS開始時	CPM	病型	現在の免疫抑制剤
1	M	5y4m	MC	7y1m	(+)	SD	MZB-AZT
2	M	4y3m	MC	4y5m		SD	MZB-CPM-AZT
3	M	3y7m	ND	5y		SD	MZB
4	M	6y7m	MC	8y9m		SD	MZB
5	F	2y3m	MC	3y8m	(+)	SR	CsA
6	F	6y5m	MC	11y9m	(+)	SD	MZB-CsA
7	M	8y5m	MC	10y3m	(+)	SD	MZB-CsA

MC: minimal change, ND: not done, SD: steroid dependent, SR: steroid resistant
 MZB: methylprednisolone, CsA: ciclosporine A, CPM: cyclophosphamide, AZT: azathioprine

図1 対象症例の臨床経過

8カ月から11歳9カ月、平均7歳2カ月であった。症例3を除いた全例で腎生検が施行され、微小変化群の診断を得ていた。症例3はステロイド剤への反応性、臨床経過から微小変化群と判断された。症例5以外の6例ではステロイド剤減量途中で複数回の再発をみておりステロイド依存性¹¹⁾、症例5は発症時、再発時ともに初回ステロイド治療に抵抗性¹²⁾であった。

方法は診療録をもとに後方視的に行い、MZB, CsAのネフローゼ再発抑制効果、ステロイド剤の減量効果を検討した。MZBは2.5～3 mg/kg/日、最大150mg/日、CsAは2.5～5 mg/kg/日で開始し、血中濃度を全血、RIA法でトラフ値が150ng/mlを超えないように調整した。ステロイド抵抗性の症例5以外はステロイド増量による尿蛋白陰性化後にこれらの免疫抑制剤が投与された。

結 果

1) 対象症例の臨床経過(図1): 症例1は5歳4カ月時

に発症。2回の再発後に CPM 2mg/kg/日が8週間投与されたが、頻回再発となり methyl-prednisolone によるパルス療法 (MPT) と8週間の CPM 療法が追加され、7歳1カ月時に MZB が開始された。しかし、投与中に prednisolone (PSL) 減量に伴う再発を2回認めたことから MZB は無効と判断され、azathioprine (AZT) 2 mg/kg/日が開始され、以後現在までの2年間は再発を認めていない。PSL は順調に減量可能で現在 5 mg/隔日で投与中である。

症例2は4歳3カ月時に発症。初回再発後に MPT が施行されたが PSL 減量中に再発したため、4歳5カ月時に MZB が開始された。しかし、投与開始8週間後に再発を認めたために CPM 2 mg/kg/日、8週間の投与へ変更された。その後の経過は良好であったが、7歳9カ月時、PSL 2.5mg/隔日で再発した。このために7歳10カ月時に再度 MZB が開始されたが、8週間で PSL 減量に伴う再発を認めた AZT 2 mg/kg/日へ変更された。以後、

表2 MZB 投与例, CsA 投与例の投与前後でのネフローゼ再発に及ぼす効果

MZB 投与例								
症例	性	発症年齢	開始時	病型	*前再発	後	投与期間	有効性
1	M	5y4m	7y1m	SD	3回/年	(+)	16 m	(-)
2	M	4y3m	4y5m	SD	2回/年	(+)	2 m, 2 m	(-)
3	M	3y7m	5y	SD	2回/年	(-)	24 m	(+)
4	M	6y7m	8y9m	SD	1回/年	(-)	15 m, 17 m	(+)
6	F	6y5m	11y9m	SD	2回/年	(+)	2 m	(-)
7	M	8y5m	10y3m	SD	2回/年	(+)	2 m	(-)
* MZB投与前 1 年以内の再発								
CsA 投与例								
症例	性	発症年齢	開始時	病型	*前再発	後	投与期間	有効性
5	F	2y3m	3y8m	SR	2回/年	(-)	18 m	(+)
6	F	6y5m	12y1m	SD	3回/年	1回	19 m	(+)
7	M	8y5m	10y5m	SD	3回/年	1回	10 m	(+)
* CsA投与前 1 年以内の再発								

現在までの6カ月間は再発を認めていない。PSLは15mg/隔日で投与中である。

症例3は症例2の弟である。3歳7カ月時に発症。PSL漸減中の再発を3回認めたため5歳時よりMZB投与を開始され、以後現在までの2年間再発を認めず経過良好である。PSLは2.5mg/隔日まで減量し投与中である。

症例4は6歳7カ月時に発症。PSL減量中の再発を4回認めていた。8歳9カ月時の第5回目再発後にMZBが開始された。MZB開始後は再発を認めず、PSLは10mg/隔日まで減量可能であった。MZBは15カ月間の投与で中止したが、中止後7カ月、PSL10mg/隔日で再発を認めた。以後、PSL10mg/隔日前後の量で再発を2回認めたため、11歳6カ月時より再度MZBの投与を開始した。MZB開始後、現在までの1年5カ月間再発を認めず、PSLは2.5mg/隔日まで減量して投与中である。

症例5は2歳3カ月時発症。発症時と再発3回のうち2回にPSL1.5mg/kg/日、4週間の投与でも尿蛋白が持続するステロイド抵抗性が認められた。3歳5カ月時の第3回目再発後のステロイド抵抗性に対してMPTを施行し、CPM投与を行ったが無効のためCsA4mg/kg/日投与を開始した。この後次第に尿蛋白は陰性化し、以後現在までの1年6カ月間寛解を維持している。現在のPSL量は5mg/隔日まで減量中である。CsAの血中濃度は全血のトラフ、RIA法で60ng/ml前後と低値で推移した。CsA開始1年後の腎生検では間質や血管病変などCsAの腎毒性を疑わせる組織所見を認めなかった。

症例6は6歳5カ月時発症。ステロイド依存性、頻回再発のため他院でCPM投与、MPTが行われ、11歳9カ月時の第6回目再発後に当科へ紹介された。入院後

MZBが開始されたが、8週間で再発したためMPT施行後の12歳1カ月時よりCsA5mg/kg/日の投与を開始した。CsA開始後もPSL減量に伴う再発を1回認めたが、CsAの継続投与でPSLの増量をせずに経過観察をしたところ尿蛋白は陰性化し、以後現在まで1年7カ月間寛解が維持されている。PSL量は10mg/隔日まで減量している。CsAの血中濃度は100ng/ml前後で推移した。CsA投与開始10カ月後の腎生検では明らかなCsAの腎毒性の所見を認めなかった。

症例7は8歳5カ月時発症。ステロイド依存性、頻回再発のため他院でCPM投与、MPTが施行され、10歳時の第6回目再発時に当科へ紹介入院となった。入院後MZBが開始されたが、8週間で再発したため、MPT施行後にCsA3mg/kg/日が投与された。以後、PSL減量に伴う再発を1回認めたが、CsAの継続投与で一過性のPSL増量で寛解は維持されている。現在のPSL量は20mg/隔日まで減量中である。CsAの血中濃度は100ng/ml前後で、開始9カ月後の腎生検ではCsAの腎毒性を示唆する所見はなかった。本症例では当科入院時、ステロイド性の白内障が既に進行しており、ネフローゼ状態寛解後に眼科で人工レンズへの置換手術が施行された。

2) MZB, CsAのネフローゼ再発抑制効果について(表2): MZBやCsAの開始前1年間の再発回数と開始後の再発回数、臨床経過に及ぼす有効性を検討した。MZBが最初に開始されたステロイド依存性の6例では2例(33.3%)でその後の再発を認めず、臨床的な有用性を認めた。症例3ではMZB開始後2年間再発を認めず、PSL減量も順調である。症例4では2回のMZB投与期間中の1年3カ月間と1年5カ月間に再発を認めず、初回投

表3 対象症例の最終再発時と現在のステロイド量について

症例	性	発症年齢	腎組織	経過期間	現在のPSL量	*再発時の量	免疫抑制剤
1	M	5y4m	MC	50 m	5 mg/alt.	10 mg/alt.	AZT
2	M	4y3m	MC	38 m	15 mg/alt.	2.5 mg/alt.	AZT
3	M	3y7m	ND	45 m	5 mg/alt.	15 mg/alt.	MZB
4	M	6y7m	MC	88 m	2.5 mg/alt.	5 mg/alt.	MZB
5	F	2y3m	MC	35 m	5 mg/alt.	15 mg/alt.	CsA
6	F	6y5m	MC	84 m	10 mg/alt.	40 mg/d	CsA
7	M	8y5m	MC	32 m	20 mg/alt.	40 mg/d	CsA

* 現在使用中の免疫抑制剤使用前の最終再発時点の PSL量

MC: minimal change, ND: not done, PSL: prednisolone, AZT: azathioprine, MZB: mizoribine, CsA: ciclosporine A

与終了後に PSL 減量に関係しない再発がみられたことから MZB は臨床的に有効と考えられた。他の 4 例では MZB 開始後も PSL 減量に伴う再発が認められ、臨床経過からみて有効性に乏しいと判断された。

一方、CsA は投与された 3 例でいずれも有効であった。症例 6, 7 では CsA 開始後に PSL 減量に伴う再発を 1 回ずつ認めたが、PSL の微増、または増量なしで短期間の尿蛋白消失が可能であった。この点は MZB と異なる効果であり、CsA は臨床的に有用性が高いと思われた。

3) 免疫抑制剤のステロイド剤減量効果について(表 3): MZB が有効で現在投与中の症例 3 と 4, CsA が有効で現在投与中の症例 5, 6, 7 では、PSL 量をそれぞれ最終再発時よりも低量まで減量可能であった。MZB から AZT へ変更された症例 1 でも最終再発時よりも低量へ減量可能であった。症例 2 では最終再発後 AZT へ変更後の経過がまだ 6 カ月と短期間のため、ステロイド剤の減量効果は判定できなかった。

4) MZB, CsA の副作用について: MZB は投与した症例全例で一過性の血清尿酸値上昇を認めた以外に有意の副作用はなかった。CsA 投与症例では症例 7 で多毛を認めた以外に有意な副作用は認められなかった。また、CsA 投与例全例で投与開始後 9 カ月から 1 年後に腎生検を施行したが、CsA の腎毒性を示唆する所見は認められなかった。

考 察

小児期発症 MCNS の長期予後は、経過中に頻回の再発やステロイド依存性、抵抗性を認めるものの良好であると報告されている^{12)~14)}。しかし、一般診療の場では長期のステロイド剤投与による副作用や頻回の再発による生活制限などから、MCNS の治療、管理に困難を来すことが少なくない。このため、ステロイド剤の副作用軽減やネフローゼ再発抑制を目的とした各種免疫抑制剤によ

る治療が行われ、これまで CPM, chlorambucil, AZT, levamisole などが用いられてきた¹⁾²⁾。近年、これらに加えて新しい免疫抑制剤の MZB^{6)~8)} や CsA^{1)~3),9)10)} による免疫抑制療法も行われ、その有用性が報告されている。本邦においては chlorambucil, levamisole¹⁵⁾ による MCNS の治療は副作用や薬剤の入手が困難なことなどから一般的ではなく、CPM を中心として行われてきた。CPM の MCNS 治療における有用性は既に確立しているが^{1)~3)}、総投与量や性腺に対する毒性から⁴⁾、特に思春期前の男児においての使用を制限をせざるを得ない面があった。このような背景をもとに、一般診療での小児期 MCNS の免疫抑制療法の現状を明らかにする目的で今回報告した検討を行った。

小児期の MCNS に対する MZB 療法の評価はいまだ確立していないが、これまで Hamasaki らは 9 例中の 3 例、33.3% にネフローゼ再発抑制効果やステロイド剤の減量効果を認めたとし⁷⁾、香美らは 6 例中 4 例、66.7% に臨床的な有用性を認めたと報告している⁹⁾。今回のわれわれの検討では MZB はステロイド依存性の 6 例で使用され、2 例、33.3% で臨床的に明らかな有用性を認めた。しかし、いずれの報告も症例数が少なく対象症例の重症度が一定ではないことから、MZB の小児期 MCNS に対する正確な評価のためには今後の大規模なコントロールスタディの結果を待つ必要がある。一方、他の報告と同様に MZB 療法による有意な副作用はみられず、有効例では 2 年間以上の長期投与が可能であったことから、CPM の使用が制限される例ではまず投与を検討してみても良いと考えられた。また、今回の検討では MZB 無効例で AZT が明らかに有効であった例が 1 例あった。AZT の MCNS に対する有効性は否定されている¹⁾。一方 Cade らは成人のステロイド抵抗性 NS に対する 3 年以上の AZT 療法の有効性を報告しており¹⁶⁾、小児においても症例によっては選択肢として検討してみても良い

と思われた。

CsA の小児期 MCNS に対する有効性は確立しつつあり^{1)~3), 9) 10)}、今回のわれわれの検討でもその有用性は明らかであった。CsA はステロイド依存性の 1 例の再発において、投与を継続することで PSL の増量をせずに尿蛋白消失に至らしめたことから、その抗蛋白尿効果は MZB に比較して強いと考えられた。一方、CsA は有効性が高い反面、常に腎毒性に留意する必要がある、その腎毒性は投与量や投与期間と関連しないとも報告されている¹⁷⁾。腎毒性のマーカーは現在、組織診断しかないことから、CsA 投与例では定期的な血中濃度の測定以外に定期的な腎生検が必要となる。われわれの 3 例では投与開始後 9~12 カ月で追跡腎生検を施行し、組織所見を確認したが、患児にとって定期的な腎生検の負担は大きい。以上から、CsA の有効性は明らかであるが、現在の一般診療の場ではその使用はステロイド剤の副作用が著明な難治例などに限られる、いわば最終手段的な使用法が現実的と考えられた。

今回の検討では免疫抑制療法の併用により PSL を離脱した症例は含まれなかった。ステロイド依存性 MCNS の再発の抑制には前回再発時より少し多い量の PSL を比較的長期に継続することが望ましいと報告されている¹⁸⁾。われわれの症例ではステロイド依存性による MZB、CS 投与に至るまでの長期に渡る再発経過からも短期間での PSL 減量をはかれなかった。このため今回の検討の再発抑制効果は継続投与された PSL の効果や MCNS 病勢の自然経過も完全には否定できない¹⁸⁾。しかし、経過観察が十分な 7 例中 6 例ではいずれも最終再発時の PSL 量よりも減量が可能であったこと、ステロイド剤の副作用軽減など一般状態の改善が明らかであったことから、行われた免疫抑制療法は有用と考えられた。

以上から一般小児科診療の場でも新しい免疫抑制剤 MZB、CsA を併用することで小児期のステロイド依存性、抵抗性の MCNS の治療選択肢が拡がり、疾患病勢のコントロールが行い易くなりつつある現状が示された。また、AZT 療法が有効である症例も存在することから、選択肢として検討してみても良いかも知れない。(本稿の要旨は第 33 回日本小児腎臓病学会、横浜において発表した。)

文 献

- 1) Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. *Eur J Pediatr* 150: 380-387, 1991.
- 2) Neuhaus TJ, Fay J, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Alternative treatment to corticosteroids in steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 70:

522-526, 1994.

- 3) Report of a workshop by the British Association for Pediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 70: 151-157, 1994.
- 4) Etteldorf JN, West CD, Pitcock JA, Williams DL. Gonadal function, testicular histology, and meiosis following cyclophosphamide therapy in patients with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 88: 206-212, 1976.
- 5) Halloran PF. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *Clin Transplant* 10: 118-123, 1996.
- 6) Igarashi Y, Moro Y, Kondo Y, Nagano-Inoue C. Steroid-sparing effect of mizoribine in long-term nephrotic syndrome of children. *Pediatr Nephrol* 8: 396-397, 1994.
- 7) Hamasaki T, Mori M, Kinoshita Y, Saeki T, Sakano T. Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 11: 625-627, 1997.
- 8) 香美祥二, 久原 孝, 岡田 要, 河野 登. ミゾリビンの小児期難治性ネフローゼ症候群に対する効果. 腎と透析 39: 577-580, 1995.
- 9) Niaudet P, the French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 125: 981-986, 1994.
- 10) Gregory MJ, 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* 7: 543-549, 1996.
- 11) Boyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 11: 418-422, 1997.
- 12) 山本習子, 稲場 進, 荒井美和子, 酒井由紀, 石原俊二, 黒瀬京子, 高橋 勉, 松倉裕喜, 高井里香, 岡田敏夫. 微小変化型ネフローゼ症候群のステロイド剤に対する反応性の変動. 日児誌 98: 2145-2150, 1994.
- 13) Kashtan C, Melvin T, Kim Y. Long-term follow-up of patients with steroid-dependent, minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 29: 79-85, 1988.
- 14) 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. 微小変化ネフローゼ症候群の長期経過. 日児誌 92: 899-905, 1988.
- 15) 今村啓作, 佐々木 聡, 安田一恵, 伊丹儀友, 枅丸博幸, 武越靖郎. ネフローゼ症候群に対するレバミゾールの使用経験. ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 14 例における有用性及び安全性の検討. 日児誌 99: 1448-1454, 1995.
- 16) Cade R, Mars D, Privette M, Thompson R, Croker B, Peterson J, Campbell K. Effects of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 146: 737-741, 1986.
- 17) Habib R, Niaudet P. Comparison between pre- and post-treatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 42: 141-146, 1994.
- 18) 竹田 篤. ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群のステロイド療法に関する検討. 日児誌 98: 1247-1252, 1994.