小児期のネフローゼ症候群におけるシクロスポリン慢性腎障害

藤永周一郎^{*1}・大友 義之^{*1}・赤司 俊二^{*1}・金子 一成^{*2}

要 旨

シクロスポリン (cyclosporine A : CsA) は、ステロイド抵抗性や依存性のネフローゼ症候群の治療薬として非常に有用であり広く用いられるようになった。

しかしその効果は投与期間に依存性であるため、長期間の投与を余儀なくされることが少なくない。その結果、CsA による慢性腎障害 (CsA 腎症) が近年、長期的合併症として問題となっている。

筆者らの後方視的な検討では、“3 年以上の長期投与”および“総投与量 5 g/kg 以上の大量投与”が CsA 腎症、特に不可逆的な尿細管間質病変の発症危険因子であることが判明した。一方、可逆的病変である CsA 慢性細動脈症 (cyclosporine A-associated arteriolopathy : CAA) のみを認めた 3 例の投与期間は、3 年未満 (23~31 カ月) であった。

したがって不可逆的な腎障害を来す前に、適切な CsA の休薬・減量を行なうためには、投与開始後 2~3 年以内の治療法の再検討が必要と思われる。また低年齢からの CsA 導入は、結果として長期、大量投与になる傾向があるため、その適応は慎重に検討する必要がある。

^{*1}埼玉県立小児医療センター 腎臓科
(〒339-8551 埼玉県岩槻市大字馬込 2100 番地)

^{*2}順天堂大学浦安病院 小児科
Cyclosporine-induced nephropathy in children with nephrotic syndrome

Shuichiro Fujinaga^{*1}, Yoshiyuki Ohtomo^{*1},
Shunji Akashi^{*1}, Kazunari Kaneko^{*2}

^{*1}Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center

^{*2}Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital

1. はじめに

シクロスポリン A (cyclosporine A : CsA) は、1976 年に抗真菌薬として開発された薬剤であるが、その強力な免疫抑制作用から当初、移植拒絶反応抑制の目的で、その後、1980 年代からは自己免疫疾患や腎疾患に対しても臨床応用されるようになった。特にステロイド依存性・ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome : 以下 NS) に対して CsA が使用されるようになり、成長障害、骨粗鬆症や白内障といったステロイドによる重篤な副作用は軽減可能となった。

一方で CsA 有効例においては、6 カ月程度の短期投与ではその多くが中止後に再発を起こすため¹⁾、年単位の長期投与を余儀なくされることが多い。その結果として高率に CsA による慢性腎障害 (CsA induced nephropathy : 以下, CsA 腎症) を引き起こすことが治療戦略上大きな制約となっている。

そこで本稿では、自験成績を中心に小児期の NS における CsA 腎症の発症危険因子について概説する。

II. CsA 腎症に関する最近の知見

CsA 腎症は、輸入細動脈の内皮細胞損傷、内皮下硝子変性、中膜平滑筋障害などの CsA 慢性細動脈症 (cyclosporine associated arteriolopathy : 以下, CAA) といわれる血管病変と、それにともなう血流障害に起因する尿細管萎縮と間質の縞状線維化 (striped form fibrosis) を特徴とする尿細管間質病変に分けられる。

広範囲な尿細管間質病変を来した場合は不可逆的であ

Key words : シクロスポリン慢性腎障害
小児
ネフローゼ症候群

表1 小児期ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン腎症の報告例

発表者	文献 番号	症例数	腎組織像 (¹ CsA 投与前)	CsA 腎症 (%)	投与期間 (² m or ³ y)	トラフ濃度 (ng/ml)	投与量 (mg/kg)
Habib et al.	5	42	⁴ MCNS 37, ⁵ FSGS 5	24 (57.1)	4-63 m	100-200	3-14.4
Seikaly et al.	6	19	MCNS 9	15 (78.9)	3.38 y	90.7	4.95
Ganesan et al.	7	8	MCNS 8	6 (75)	3.73 y	93	7.38
Kano et al.	8	14	MCNS 14	1 (7.1)	24 m	40-70	2.4
Hino et al.	9	13	MCNS 11, FSGS 2	2 (15.3)	30.1 m	31-120	2.1- 6.7
Gregory et al.	10	12	⁶ IgMN 7, FSGS 4, MCNS 1	2 (16.7)	21.2 m	70-120	
Iijima et al.	11	37	MCNS 29, FSGS 3, ⁷ DMP 3	あり 13 (44.8) なし 24 (55.2)	37.9 m 26.1 m	110 95	

¹CsA: cyclosporine A, ²m: month, ³y: year, ⁴MCNS: minimal change nephrotic syndrome,⁵FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, ⁶IgMN: IgM nephropathy, ⁷DMP: diffuse mesangial proliferation,

るが、CAA はしばしば可逆的病変であり6~12 カ月程度の休薬により改善することが報告されている²³⁾。すなわち、軽度な血管病変の段階で診断しCsAの休薬・減量を行えば、輸入細動脈の血流が維持され、尿細管萎縮や間質線維化への進行は防止可能と考えられている。しかしながらCsA腎症の多くは無症状であり、また検査上も特異的かつ鋭敏なマーカーは存在せず、腎生検以外に非侵襲的指標はない⁴⁾。

したがって不可逆的なCsA腎症に到る前の適切な時期に、休薬・減量を行なうためには、その発症危険因子を熟知することが重要である。

表1に小児のNSにおけるCsA腎症(尿細管間質病変)の発症危険因子に関する近年の主な報告例を示した。Habibは、CsA腎症の病変の程度とCsAの平均投与量、平均トラフ濃度および投与期間とは関連しなかったと報告している⁵⁾。しかし追跡腎生検を施行された23例において13例は投与期間が長期になるにつれてCsA腎症の出現や進行が認められている。またSeikalyやGanesanの報告のように3年以上の長期に亘って投与した場合は、いずれも高率にCsA腎症を来している⁶⁾⁷⁾。一方、2年前後で腎生検をした例でのCsA腎症の出現率は低い^{8)~10)}。同様に飯島らも、CsA腎症を来した群の平均投

与年数は3年以上であり、多変量解析を用いても長期間の投与が単独でCsA腎症の発症危険因子であるとしている¹¹⁾。

以上のように長期間のCsA投与はCsA腎症の明らかな発症危険因子であるが、その前段階であるCAA病変の発症危険因子に注目して解析を行なったものは見当たらない。

III. CsA腎症の発症危険因子に関する筆者らの成績

1. 対 象

埼玉県立小児医療センター腎臓科において加療中のNS患児で、1989年12月から2003年10月の間にCsA治療を継続中で2003年2月から10月に腎生検を施行したステロイド依存性NS(steroid dependent NS: 以下、SDNS)19例およびステロイド抵抗性NS(steroid resistant NS: 以下、SRNS)3例の合計22例(男児18例、女児4例)を対象とした。ただしSRNSの3例は、1例を除きCsA治療導入後に完全寛解し、その後はSDNSの経過を取った。

SDNSおよびSRNSの定義は国際小児腎臓病研究班(ISKDC)のそれによった¹²⁾。

表2 シクロスポリン腎症の有無による臨床所見および検査所見の比較

臨床所見・検査所見	¹ CsAN [+] (N=11)	² CsAN [-] (N=11)	P-value
¹ NS 発症年齢 (歳)	3.0±1.8	4.8±3.0	0.100
⁴ CsA 開始年齢 (歳)	5.9±3.9	7.2±3.2	0.341
投与期間 (月)	72.2±43.4	28.1±21.2	* 0.006
平均トラフ濃度 (ng/ml)	82.0±18.5	75.4±30.0	0.140
投与量 (mg/kg/day)	4.9±2.3	4.5±1.3	0.974
総投与量 (g/kg)	9.3±4.7	3.7±2.3	* 0.003
再発回数 (回/年)	1.0±0.5	1.3±1.8	0.307
CsA 投与前 血清 ³ Cr 値 (mg/dl)	0.33±0.16	0.30±0.11	0.328
CsA 投与後 血清 ³ Cr 値 (mg/dl)	0.51±0.24	0.36±0.11	0.124
CsA 投与前 ⁶ Ccr (ml/分/1.73 m ²)	119.2±18.0	125.5±15.9	0.088
CsA 投与後 ⁶ Ccr (ml/分/1.73 m ²)	118.6±25.9	134.6±17.3	0.123
CsA 投与前収縮期血圧(mmHg)	108.0±12.6	101.1±10.6	0.386
CsA 投与後収縮期血圧(mmHg)	114.9±10.5	109.3±10.0	0.362

¹CsAN[+]: CsA 腎症を認めた群, ²CsAN[-]: CsA 腎症を認めなかった群, ³NS: ネフローゼ症候群, ⁴CsA: cyclosporine A, ³Cr: creatinine, ⁶Ccr: creatinine clearance

発症年齢は1歳から11歳 (3.9±2.6歳: 平均値±標準偏差, 以下同様), CsA投与開始年齢は1歳から12歳 (6.5±3.5歳) で, 腎生検までのCsA投与期間は6か月から144か月 (50.1±40.4か月) であった。

2. CsAの投与方法

SDNSはステロイドによる寛解導入後より, またSRNSはステロイド抵抗性と診断した時点から, 2.5~5 mg/kg/dayのCsA (2000年以降はネオーラル®, 2000年以前はサンディミュン®) を投与開始した。服薬方法は1日2回に分けて食後, 経口投与で行なった。なおCsAによる治療開始以前に, 22例中10例にシクロフォスファミド (cyclophosphamide: 以下, CPM), 1例にアザチオプリンが投与されていたが無効であった。

CsAの血中濃度モニタリングはトラフ濃度 (内服12時間後で次のCsA内服前) を毎月1回, 全血モノクローナルRIA法で測定した。投与量は目標トラフ濃度 (SDNSは50~100 ng/ml, SRNSは100~200 ng/ml) になるよう, 適宜増減した。再発時には血管内脱水のためにCsAの腎毒性を助長する可能性があるため尿蛋白消失まで原則的にCsA投与を一時中断した。またステロイド剤を併用している場合, 原則として漸減中止を目標としたが, 腎生検時にステロイドを中止できていた症例は22例中3例のみであった。

3. 腎生検の適応

ステロイド抵抗性NSおよびステロイド依存性NSは, CsA投与開始前に腎生検を施行した。またCsA投与が2年以上経過した例 (寛解維持にトラフ濃度が100 ng/ml以上を要した例に対しては2年以内) においては, 患者および保護者のインフォームドコンセントを得た上でCsA腎症を評価する目的で腎生検を施行した。そして前述した血管病変 (CAA) または, 尿細管間質病変のいずれかの組織所見を伴う場合にCsA腎症があるものと定義した。

4. 統計学的検討

CsA腎症を認めた群 (以下, CsAN[+]) と認めなかった群 (以下, CsAN[-]) に分け, それぞれの母集団の分布中央値に差があるかを, Mann-Whitney's U testにより検定し, P<0.05を有意とした。

5. 結果

①対象における腎組織所見

SRNSおよびSDNSの一部, 13例において, CsA投与開始前に腎生検を施行した結果, 微小変化群 (minimal change disease: 以下, MCD) 8例, 巣状分節状糸球体硬化症3例, びまん性メサンジウム増殖性腎炎1例, IgA腎症1例で, いずれも尿細管間質病変は認めなかった。ステロイド反応性が良好でCsA開始前に腎生検を施行されなかったSDNS9例についてはCsA投与後に腎生

検を行なったが組織像は全例 MCD であった。

② CsA 腎症の有無

CsA 投与後全対象において腎生検を施行した。その結果, 22 例中 11 例で CsA 腎症を認め, 11 例では CsA 腎症を認めなかった。

③ CsAN [＋] と CsAN [－] の比較 (表 2, 図 1)

CsAN [＋] と CsAN [－] の 2 群について臨床所見および検査所見を比較検討した (表 2)。その結果, NS の発症年齢, CsA の投与開始年齢, CsA 投与中の平均トラフ濃度, CsA の 1 日投与量, 年間再発回数, 治療前の血清クレアチニン値およびクレアチニクリアランス (creatinine clearance: 以下, Ccr), および収縮期血圧において両群間に有意差は認めなかった。しかし, CsA の投与期間については CsAN [＋] において CsAN [－] よりも有意に長かった (CsAN [＋]: 中央値 72.2 カ月, CsAN [－]: 中央値 28.1 カ月, $p<0.01$)。

また CsA の投与期間と CsA 腎症の発症頻度の関係を検討したところ, 図 1 に示したように, CsA の投与期間と CsA 腎症の発症頻度の間には, 正の相関が認められた。特に投与期間が 3 年以上の場合には, 3 年未満と比較して有意に CsA 腎症の合併が高率 (3 年以上: 80%, 3 年未満: 25%, $p<0.05$) であった。

さらに CsA の総投与量についても有意差を認め (CsAN [＋]: 中央値 9.3 g/kg, CsAN [－]: 中央値 3.7 g/kg, $p<0.01$), 5 g/kg 以上の場合には 5 g/kg 未満

図 1 シクロスポリンの投与期間と腎症出現率の関係

と比較して有意に CsA 腎症が高率 (5 g/kg 以上: CsA 腎症 80%, 5 g/kg 未満: CsA 腎症 25%, $p<0.05$) であった。

④血管病変 (CAA) と尿細管間質病変の比較検討

CsA 腎症の組織像について可逆的と考えられる血管病変 (CAA) と不可逆的と考えられる尿細管間質病変に

表 3 シクロスポリン腎症の組織像

症例	シクロスポリン投与期間		病理組織所見		
	投与期間 (月)	総投与量 (g/kg)	血管病変 (CAA)	間質病変 (縞状線維化)	尿細管病変 (萎縮)
1.	24	3.3	^b 1+	^a —	^a —
2.	23	4.1	^b 1+	^a —	^a —
3.	31	4.7	^b 1+	^a —	^a —
4.	42	6.0	^b 1+	^b 1+	^b 1+
5.	86	10.3	^b 1+	^b 1+	^b 1+
6.	144	17.3	^b 1+	^c 2+	^b 1+
7.	98	11.8	^a —	^b 1+	^b 1+
8.	133	16.0	^b 1+	^b 1+	^b 1+
9.	86	9.0	^b 1+	^b 1+	^b 1+
10.	90	7.3	^c 2+	^c 2+	^c 2+
11.	37	12.4	^c 2+	^b 1+	^c 2+

^a—: 病変なし, ^b 1+: 軽度, ^c 2+: 中等度 重度

分けてその投与期間と総投与量を検討した(表3)。その結果, CAA 病変単独の3例はすべて投与期間3年未満(平均26カ月), かつ総投与量5 g/kg 未満(平均4.0 g/kg)であった。一方, 尿細管間質病変を来した8例はいずれも投与期間3年以上(平均89.5カ月) かつ総投与量5 g/kg 以上(平均10.1 g/kg)であった。

IV. 考 察

SRNS および SDNS などの難治性 NS に対して過去に最も頻用されていた CPM は, その有効性が疑問であること¹³⁾や性腺障害の副作用などから使用頻度が減少し, 現在では CsA を第一選択薬とする施設もある。しかしこのような難治性 NS に CsA を導入しても, その再発抑制効果は CsA 依存症であるため, 低年齢から開始するほど長期投与, 大量投与が必要となることは容易に予測され, 不可逆的な CsA 腎症の合併が憂慮される。実際, SDNS は発症が低年齢であるほど再発回数も多く有病期間が長いとされている¹⁴⁾。したがって不可逆的な CsA 腎症に到る前の適切な時期に休薬・減量を行なうために, その発症危険因子を明らかにすることが望まれている。

CsA 腎症の発症危険因子に関しては, 過去の報告と同様に筆者らの検討でも, “長期の投与期間” および “大量の総投与量” が発症危険因子であった。特に CsA の投与期間が3年以上および総投与量5 g/kg 以上の症例では, 高率に不可逆的病変(尿細管間質病変)を来した。一方, 可逆的病変(CAA)のみを認めた3例の投与期間は, 3年未満(23~31カ月)であった。

以上より, 長期投与, 大量投与が予測される低年齢からの CsA 導入の適応決定は, 慎重に行なう必要がある。そして不可逆的な腎障害を来す前に適切な CsA の休薬・減量を行なうためには, 投与開始後2~3年以内のステロイド薬や他の免疫抑制剤等による代替治療が必要と思われる。

文 献

- 1) Kitano Y., Yoshioka N., Tanaka R., Nakamura H., Ito H.: Cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4: 474-477, 1990.
- 2) Hamahira K., Iijima K., Tanaka R., Nakamura H., Yoshikawa N.: Recovery from cyclosporine-associated arteriolopathy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 16: 723-727, 2001.
- 3) Morozumi K., Thiel G., Albert FW., Banfi G., Gudat F., Mihatsch ML.: Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 38: 1-8, 1992.
- 4) Inoue Y., Iijima K., Nakamura H., Yoshikawa N.: Two-year cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13: 33-38, 1999.
- 5) Habib R., Niaudet P.: Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. *Clin Nephrol* 42: 141-146, 1994.
- 6) Seikaly MG., Prashner H., Nolde-Hulbert B., Browne R.: Long-term clinical and pathological effects of cyclosporine in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 14: 214-217, 2000.
- 7) Ganesan V., Milford DV., Taylor CM., Hulton SA., Parvareh S., Ramani P.: Cyclosporine-related nephrotoxicity in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 17: 225-226, 2002.
- 8) Kano K., Yamada Y., Ito S., Ando T., Arisaka O.: Comparison between pre- and posttreatment clinical and renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 52: 19-24, 1999.
- 9) Hino S., Takemura T., Okada M., Murakami K., Yagi K., Fukushima K., Yoshioka K.: Follow-up study of children with nephrotic syndrome treated with long-term moderate dose of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 31: 932-939, 1998.
- 10) Gregory MJ., Smoyer E., 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) Iijima K., Kitano Y., Yoshioka N., 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* 61: 1801-1805, 2002.
- 12) International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20: 765-771, 1981.
- 13) Kemper MJ., Altrogge H., Ludwig K.: Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 14: 772-775, 2000.
- 14) Trompeter RS., Lloy BW., Hicks J.: Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 16: 368-370, 1985.

Cyclosporine-induced nephropathy in children with nephrotic syndrome

*¹Division of Nephrology, Saitama Children's Medical Center

*²Department of Pediatrics, Juntendo University Urayasu Hospital

Shuichiro Fujinaga*¹, Yoshiyuki Ohtomo*¹, Shunji Akashi*¹, Kazunari Kaneko*²

Cyclosporine (CsA) has been commonly used in treating steroid dependent (SDNS) and steroid-resistant (SRNS) nephrotic syndrome in children because of its great efficacy.

A long period of CsA treatment is required to maintain a long-term remission, since the discontinuation of this treatment often leads to relapses. At the present time, there is a major topic of debate about chronic cyclosporine-induced nephropathy (CsAN).

According to our retrospective study, "long-term CsA administration : more than 3 years" and "large cumulative CsA dosage : over 5 g/kg" could be risk factors of CsAN in children with NS, especially irreversible CsAN : tubulointerstitial lesions. On the other hand, reversible CsAN : cyclosporine A-associated arteriolopathy (CAA) without irreversible tubulointerstitial lesions, was recognized in 3 patients treated with CsA less than 3 years (23-31 months).

Therefore, alternative treatment within 2-3 years from starting CsA administration is necessary to prevent irreversible CsAN. Our data suggest that the introduction of CsA treatment for young children with NS should be strictly limited in regard of the term of CsA treatment and cumulative dosage.

Key words : cyclosporine-induced nephropathy, children, nephrotic syndrome