小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるミゾリビン大量療法

藤永周一郎^{*1}・大友 義之^{*2}・高田 大^{*1}・竹本満也子^{*4}清水 俊明^{*3}・山城雄一郎^{*3}・金子 一成^{*4}

要 旨

シクロスポリン (cyclosporine A: CsA) を長期投与中のステロイド依存性ネフローゼ症候群 (steroid dependent nephrotic syndrome: SDNS) 小児 12 人 (平均年齢 12.3 歳) において, CsA 減量目的で 6 カ月間のミゾリビン (mizoribine: MZB) 大量療法を施行し有用性を検討した。MZB 大量療法 (10.3 mg/kg/日) の併用により, CsA 平均投与量は 3.94 から 1.98 mg/kg/日へ約 50% 減量 ($P < 0.01$) され, 12 人中 4 人は中止可能であった。また, 有意差はなかったが ($P = 0.055$) 再発回数は約 1/3 に減少した。一方, プレドニン (prednisolone: PSL) の平均投与量は 7.1 から 6.8 mg/日と同程度であった ($P = 0.75$)。以上より MZB 大量療法は, CsA 長期投与に

よって腎毒性が危惧される SDNS 小児における代替療法になりうると思われた。

序 言

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (steroid dependent nephrotic syndrome: 以下, SDNS) に対してシクロスポリン (cyclosporine A: 以下, 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。つまり 2~3 年以上の投薬に当っては休薬や減量の必要性が指摘されている²⁾³⁾ものの, その代替療法は確立されていない。

ミゾリビン (Mizoribine: 以下, MZB) は約 20 年前に本邦で開発された代謝拮抗薬で, 重篤な副作用なく腎移植後の拒絶反応の抑制⁴⁾, ループス腎炎⁵⁾, IgA 腎症⁶⁾およびネフローゼ症候群⁷⁾⁸⁾における有効例が報告されてきたが, その効果は不十分である。しかし近年, ループス腎炎の急性増悪やステロイドパルス療法の無効な NS において週 2 回の MZB 大量投与により十分な血中濃度を得ることで有効であったという報告⁹⁾¹⁰⁾もある。MZB の作用は濃度依存性であり, SDNS おいても大量投与することで有効性が高まることが期待される。そこで今回筆者らは, CsA を 2 年以上投与中で CsA の休薬や減量が必要と思われる SDNS 小児において MZB 大量療法

Key words: ミゾリビン大量療法

小児

ステロイド依存性ネフローゼ症候群

^{*1}埼玉県立小児医療センター 腎臓科
(〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込2100番地)

^{*2}順天堂大学練馬病院 小児科

^{*3}順天堂大学医学部 小児科・思春期科

^{*4}関西医科大学 小児科

High-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome

Shuichiro Fujinaga^{*1}, Yoshiyuki Ohtomo^{*2},
Masaru Takada^{*1}, Mayako Takemoto^{*4},
Toshiaki Shimizu^{*3}, Yuichiro Yamashiro^{*3},
Kazunari Kaneko^{*4}

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

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

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

^{*4}Department of Pediatrics, Kansai Medical University

図1 MZB大量療法前後のCsA平均投与量の変化

を施行し、その有用性について検討したので報告する。

対 象

埼玉県立小児医療センターにおいてCsA（トラフ濃度50～100 ng/mlに維持）を2年以上投与後に、MZB大量療法を平成15年8月から平成17年1月の間に6カ月間施行したSDNS小児12人（男児10人、女児2人、平均年齢12.4歳）を対象とした。本研究前にCsA長期投与による腎毒性の有無を評価する目的で全例腎生検を施行しており、12人中7人にCsA腎症（CsA細動脈症3人、尿細管間質病変4人）を認めた。なお、組織像は微少変化型が9人で巣状糸球体硬化症が3人であった。

方 法

MZBは5 mg/kg/日（分1）を初期量として朝食前投与し、内服2時間後濃度（C2）の目標値を3 μ g/mlに設定し適宜増減した。血中濃度測定は旭化成KKに依頼し、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）法によって行った¹¹⁾。CsAは4週ごとに20～40 mg/日ずつ漸減し中止を目標としたが、再発した際は減量速度をさらに緩やかにした。また、ステロイドはPSLを少量（0.1～0.2 mg/kg/日）併用し、再発時は2 mg/kg/日に増量し蛋白消失3～5日後から約2カ月で元の量まで漸減した。そしてMZB大量療法開始前1年間と開始後6カ月間のCsAとPSLの平均投与量および再発回数を比較検討した。

なお、本研究はMZB投与量が大幅に保険適応量を超えるため、対象はCsAを2年以上投与中のSDNSのうち、再発を繰り返し減量が困難と思われる症例やCsA腎症を認めるため早急な減量が望まれる症例といった難治例に限定し、当センターの倫理委員会の承認および保護

図2 MZB大量療法前後のPSL平均投与量の変化

図3 MZB大量療法前後のNS再発回数の変化

者のインフォームドコンセントを得て施行した。

統計学的検討

対応のある2群の平均値に差があるかを検討するため、paired-testもしくはWilcoxon signed-ranks testを用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. MZB投与量とC2

C2 $3.1 \pm 0.75 \mu$ g/ml維持するためにMZB 10.3 ± 5.8 mg/kg/日（範囲4.5～24.7 mg/kg/日）投与を必要とした。

2. CsA 平均投与量 (図 1)

MZB 大量療法の併用後の CsA 平均投与量は 3.94 ± 1.23 から 1.98 ± 1.23 mg/kg/日へ減量された ($P < 0.01$)。また、6 カ月後の最終的な CsA 投与量は 1.15 ± 1.08 mg/kg/日であり、12 人中 4 人は休薬が可能となった。

3. PSL 平均投与量 (図 2)

MZB 大量療法の併用後の PSL の平均投与量は 7.1 ± 4.1 から 6.8 ± 2.8 mg/日と有意差は認めなかった ($P = 0.75$)。PSL の投与量が増加した症例は 4 人のみだった。

4. 再発回数 (図 3)

有意差は認めなかった ($P = 0.055$) が、年間平均再発回数は 1.4 ± 1.5 回から 0.5 ± 1.2 回へ約 1/3 に減少し、再発回数が増加した症例は 2 人のみだった。

5. 副作用

副作用として高率 (6 人:50%) に高尿酸血症を認めたが、3 人は一過性で、残りの 3 人もアロプリノール投与により速やかに正常化した。重症細菌感染症は認めなかったが、1 人に带状疱疹を合併した。MZB 中止を必要とする重篤な副作用は認めなかった。

考 察

MZB は、本邦で 1974 年に子囊菌 (*Eupenicillium brefeldianum*) の培養液中から分離された代謝拮抗薬である¹²⁾。その作用機序は核酸合成における *de novo* 経路の律速酵素 inosine monophosphate (IMP) デヒドロゲナーゼを競合阻害し T 細胞、B 細胞の分裂増殖を抑制することで免疫抑制作用を発揮すると考えられてきた。しかしながら従来の投与量 (3~5 mg/kg/日) で認められるこの作用機序だけでは効果が弱く、実際、小児のネフローゼ症候群における報告でもその有効性は限定的である。本邦の小児ミゾリビン研究会による double-blind, placebo-controlled, multicenter trial では頻回再発型 NS の再発率は MZB 群 (4 mg/kg/日) と placebo 群間に有意差を認めず、10 歳以下に対象を限定した場合にのみ有意差を認めている⁷⁾。また、SDNS における報告でも MZB 併用 (3 mg/kg/日, C_{max} $0.22 \sim 0.55$ μ g/ml) によりステロイド減量が可能であった症例は、9 人中 3 人のみであった⁸⁾。

一方、近年、MZB 結合蛋白である 14-3-3 蛋白を介する作用機序が注目されている¹³⁾。つまり MZB は濃度依存性に、14-3-3 蛋白のグルコシルコイド受容体転写活性を増強し、その作用は 10 μ M (血清中濃度 2.6 μ g/ml) 以上から有意に認められる。ただし、100 μ M (血清中濃度 26 μ g/ml) になると細胞毒性を発現する。よって血清

中濃度 2.6 μ g/ml でステロイドを併用すれば、細胞毒性の発現なくその作用を増強することが予測されるが、現在の用量設定である 3~5 mg/kg 程度では $C_{max} < 1$ μ g/ml と報告¹⁴⁾されており、その有効血中濃度に到達することは不可能である。

また、MZB と作用機序がほぼ同様とされるミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、近年、NS 小児に対する有用性が散見される¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾が、その投与量は 0.5~2 g/m² と MZB の 5~10 倍である。Ulinski らは、CsA 治療により腎機能の低下した 9 人の SDNS または SRNS 小児において CsA から MMF (1 g/m²) へ変更したところ約 8 カ月の観察期間で再発なく PSL の減量や高血圧、腎機能の改善が得られたと報告している¹⁵⁾。

以上より MZB の有効性が劣るのは過少な投与量が原因であると推測し、われわれは CsA 治療中の SDNS に対し作用機序を考えて C2 を 3 μ g/ml 程度に設定し MZB 大量療法を施行した。結果として 12 人中 8 人は CsA 減量 (4 人は中止) にも関わらず PSL 平均投与量および再発回数も減少し有効と思われた。MZB 大量投与は、成人の腎移植導入期の治療としてすでに施行されており、片山らは、MZB 10 mg/kg/日 (分 1~2) を CsA や PSL と併用投与しているが重篤な副作用なく腎機能も良好に保持されたと報告している¹⁸⁾¹⁹⁾。われわれの症例は高尿酸血症、带状疱疹を合併したものの適切な薬剤により速やかに改善し MZB の継続投与は可能であった。ただし、腎不全患者では、少量の MZB でも高い C_{max} となり、同時に排泄も遅延するためトラフ濃度も高めを維持することが報告されている²⁰⁾。したがって、腎機能障害を合併している場合では蓄積性を考え頻回に血中濃度を測定し慎重に投与するべきである。

結 語

1. MZB 大量療法は重篤な副作用なく CsA の減量可能であり、特に CsA 腎症を認める SDNS 患児において選択肢の 1 つになりうる。

2. C2 を 3 μ g/ml 以上に維持するためには、現在の NS に対する用量設定 (150 mg/day) では大幅に不足するため投与量の変更を要すると思われた。

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) Ijima 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.
- 3) 藤永周一郎, 金子一成, 高田 大, 宮村正和, 村上仁彦, 大友義之, 赤司俊二, 山城雄一郎 : 小児のネフローゼ症候群におけるシクロスポリン腎症発症危険因子に関する検討. *日児誌*, 108 : 1211-1216, 2004.
 - 4) Sonda K., Takahashi K., Fchinoue S., Hayasaka Y., Kawaguchi H., Teraoka S, Toma H., Oka K. : Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 28 : 3643-3648, 1996.
 - 5) Tanaka H., Tsugawa K., Tsuruga K., Nakahata T., Ito E., Waga S. : Mizoribine for the treatment of lupus nephritis in children and adolescents. *Clin Nephrol* 62 : 412-417, 2004.
 - 6) Kaneko K., Nagaoka R., Ohtomo Y., Yamashiro Y. : Mizoribine for childhood IgA nephropathy. *Nephron* 83 : 376-377, 1999.
 - 7) Yoshioka K., Ohashi Y., Sakai T., Ito H., Yoshikawa N., Nakamura H., Tanizawa T., Wada H., Maki S. : A multicenter trial mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 58 : 317-324, 2000.
 - 8) Hamasaki T., Mori M., Kinoshita Y., Sacki T., Sakano T. : Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 11 : 625-627, 1997.
 - 9) Tanaka H., Suzuki K., Nakahata T., Sato T., Ito E. : Mizoribine oral pulse therapy for a patients with severe lupus nephritis. *Pediatr Int* 45 : 488-490, 2003.
 - 10) Kawasaki Y., Suzuki J., Takahashi A., Isome M., Nozawa R., Suzuki H. : Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 20 : 96-98, 2005.
 - 11) Hosotsubo H., Takahara S., Tanaka N. : Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of mizoribine in human serum. *J Chromat* 432 : 340-345, 1988.
 - 12) Mizuno K., Tsujino M., Takada M., Hayashi M. : Studies on Bredinin I, Isolation, characterization and biological properties. *J Antibiot* 27 : 775-782, 1974.
 - 13) Takahashi S., Wakui H., Gustfsson JA., Zilliacus J., Itoh H. : Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 274 : 87-92, 2000.
 - 14) 阿部祥英, 関真由美, 中田雅之, 三川武志, 伊藤良子, 久野正貴, 辻祐一郎, 渡邊修一郎, 小田島安平, 板橋家頭夫 : 小児期発症腎疾患におけるミゾリビンの鯛名移動体に関する検討. *日児腎誌* 17 : 85-89, 2004.
 - 15) Uliniski T., Dubourg L., Helene SM., Parchoux B., Ranchin B., Cochat P. : Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 20 : 482-485, 2005.
 - 16) Barletta GM, Smoyer WE., Bunchman TE., Flynn JT., Kershaw DB. : Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 18 : 833-837, 2003.
 - 17) Gellerman J., Quercfeld U. : Frequently relapsing nephritic syndrome : treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 19 : 101-104, 2004.
 - 18) 片山昭男, 打田和治, 幅 俊人, 佐藤哲彦, 松岡 慎, 後藤憲彦, 富永芳博, 両角閑男, 高木 弘, 小林孝彰, 横山逸男, 中尾昭公 : 腎移植導入期におけるミゾリビン高用量使用経験. *Therapeutic Reserch* 23 : 969-973, 2002.
 - 19) 片山昭男, 打田和治, 後藤憲彦, 松岡 慎, 佐藤哲彦, 幅 俊人, 富永芳博, 武田朝美, 両角閑男, 後藤芳光, 小林孝彰 : 腎移植導入期におけるミゾリビン高用量 (10 mg/kg/day) 投与における血中濃度に関する検討 (第2報). *Therapeutic Reserch* 24 : 986-989, 2003.
 - 20) 湯村和子, 内田啓子, 川嶋 朗, 小林英雄, 三和奈穂子, 本田一穂, 新田孝作, 二瓶 宏 : ループス腎炎におけるミゾリビン血中濃度の評価. *腎と透析* 47 : 705-708, 1999.

High-dose mizoribine therapy for children with steroid dependent nephrotic syndrome

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

*2Department of Pediatrics, Juntendo University Nerima Hospital

*3Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine

*4Department of Pediatrics, Kansai Medical University

Shuichiro Fujinaga*¹, Yoshiyuki Ohtomo*², Masaru Takada*¹, Mayako Takemoto*⁴
Toshiaki Shimizu*³, Yuichiro Yamashiro*³, Kazunari Kaneko*⁴

We analyzed 12 children (mean age : 12.3 years) with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) under long-term cyclosporine (CsA) treatment who had been treated with 6-month high-dose mizoribine (MZB) treatment (10.3 mg/kg/day) for the purpose of reducing the dose of CsA. Mean CsA dosage was significantly reduced from 3.94 to 1.98 mg/kg/day ($P < 0.01$) by the introduction of MZB and CsA treatment was tapered off in 4 of 12 patients. During 6 months of MZB treatment, relapse rate was approximately one-third of that for 12 months before its use, and mean prednisolone (PSL) dosage remained the same throughout the treatment. From these findings, we suggest that this high-dose MZB treatment may be an effective alternative for CsA treatment for childhood SDNS with CsA nephrotoxicity.

Key words : high-dose mizoribine treatment, children, steroid-dependent nephrotic syndrome