●原 著●

小児科から内科領域へのキャリアオーバー症例の検討 ——小児期発症ネフローゼ症候群患者を対象として——

柴野 貴之・吉岡 春菜・川田 珠里・小川 誠・瀧 正史

(受付日：平成22年11月24日 採用日：平成22年12月21日)

要 旨

1980年から2010年の30年間に、当院および国立病院機構岡山医療センターで診療を行った小児期発症ネフローゼ症候群患者258症例におけるキャリアオーバー (carry over; CO) 50症例について臨床的特徴を検討した。小児期発症のネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome; NS) において、CO する率は約20%であった。CO 例の特徴として、全症例の平均年齢に比してやや低年齢発症であり、再発様式は頻回再発型が主であった。また、低年齢発症であるほど慢性化する傾向であった。NS は思春期 (12~18歳) までにステロイド治療によって完全寛解する割合が高いが、それ以降 CO 化しても、腎機能低下をきたす症例は極めて稀であった。また、再燃時のステロイド剤に対する反応性も良好なままであった。CO の問題点として社会適応の側面も重要な課題であった。

序 言

長期間の治療を要する小児疾患の中でも、慢性に経過する腎疾患は、内科領域の年齢となっても治療を継続されている例は少なくない。こうした長期の治療を要する症例は、小児腎臓病専門医が引き続き治療に携わるか、内科腎臓病専門医、あるいは泌尿器科医へとバトンタッチされるかは、個々の施設でさまざまである。しかし、

小児期発症の患者が小児から成人領域にわたって継続して観察されることは、種々の腎・尿路疾患の長期予後成績を知るうえで臨床に極めて重要であると考えられる。今回われわれは、小児期発症ネフローゼ症候群患者におけるキャリアオーバー症例について、臨床的特徴および長期治療成績、長期予後を検討した。

対象・方法

対象を以下に示す。

- ① 1980年から2010年の30年間に、当院および国立病院機構岡山医療センターにて治療経験にあたった、15歳未満発症の小児ネフローゼ症候群患者 (nephrotic syndrome; NS) 273症例のうち巣状糸球体硬化症9症例および短期間で末期腎不全となった6症例を除外した258症例を対象とした。
- ② この258症例の中から、キャリアオーバー (carry over; CO) 症例を抽出し、50症例が対象となった。今回の検討では、キャリアオーバーの定義は15歳未満に発症し、18歳以後も薬物療法 (ステロイド剤、免疫抑制剤) が必要であった症例とした。

方法はNS群をCO群と非CO群に分類し、臨床的特徴を比較・検討した。なお、評価する2群間の有意差はMann-Whitney検定を用いて評価し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

また、頻回再発群 (frequent relapse; FR) の定義は、初発時にステロイド治療にて寛解となった後6か月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12か月以内に4回以上再発する場合とし、非頻回再発群 (non-frequent relapse; NFR) は上記未満の再発回数、非再発群 (non-

重井医学研究所附属病院小児科
(〒701-0202 岡山市山田2117)

Long-term clinicopathologic study on carry over of the patients with idiopathic nephrotic syndrome from childhood to adulthood

Takayuki Shibano, Haruna Yoshioka, Juri Kawada,
Makoto Ogawa, Masahumi Taki

Department of Pediatrics, Shigei Medical Research Hospital

Key words : キャリーオーバー

小児
ネフローゼ症候群
移行
長期的予後

表1 患者背景

	FR	NFR	NR	合計
症例数	81	114	63	258
性別 (男/女)	58/23	66/48	46/17	170/88
平均発症時年齢	6.4	7.4	6.0	6.7
平均服薬年数	11.9	6.2	1.0	6.6
平均服薬中止年齢	18.3	13.6	7.2	13.4
免疫抑制剤併用例*	47(61%)	5(4%)	0	52(20%)
Carry over 例	41(50%)	9(8%)	0	50(19%)
発症後経過年	34.2	34.7	33.6	34.2

*免疫抑制剤: EDX, CyA, MMF

FR (frequent relapse: 頻回再発), NFR (non-frequent relapse: 非頻回再発), NR (non relapse: 非再発)

表2 キャリーオーバー群 (CO) と非キャリーオーバー群 (non-CO) の臨床所見の比較

	CO	non-CO	P-value ^(※)
症例数	50	208	
性別 (男/女)	33/17	136/74	0.832
発症時年齢	6.5±3.6	7.0±3.3	0.430
服薬年数	19.1±7.7	4.3±3.5	p<0.05
免疫抑制剤併用例	26(52%)	31(15%)	p<0.05
FR	41(82%)	40(19%)	p<0.05
NFR	9(18%)	105(50%)	p<0.05
NR	0	63(31%)	p<0.05
Follow 期間年数	35.7±8.9	34.7±10.3	0.440
合併症例*	5(10%)	18(8%)	0.765
服薬継続例	21(42%)	9(4%)	p<0.05

*低身長, 骨折, 肥満など

(※): Mann-Whitney 検定, CO: carry over

表3 キャリーオーバー群 (CO) における発症年齢別の臨床所見, 就業有無の比較

	0～5歳	発症年齢 5～10歳	10～15歳	CO 全体
症例数	21	18	11	50
発症時年齢 [†]	3.3±0.9	6.6±1.2	13.0±1.5	6.5±3.6
服薬年数 [†]	21.0±6.5	18.5±6.3	16.1±11.0	19.1±7.7
服薬中止年齢	24.0±6.5	25.2±5.6	28.0±10.5	25.6±7.3
免疫抑制剤併用 [†]	13(61%)	9(50%)	4(36%)	26(52%)
FR [†]	19	15	7	41
NFR [†]	2	3	4	9
合併症例*	低身長: 2例 白内障: 1例	低身長: 1例 骨折: 1例	肥満: 1例	5(10%)
服薬継続例 [‡]	12(66%) [‡]	6(44%)	3(27%) [‡]	21(42%)
死亡	0	0	0	0
無職	5(23%)	3(16%)	0	8(16%)

*低身長, 骨折, 肥満など

[†]各2群間で有意差あり[‡]2群間 (0～5歳と10～15歳) で有意差あり

relapse ; NR) は再発を認めない場合とした。また, 完全寛解の定義は, 治療終了後3年再発を認めない場合とし, 合併症における低身長は日本人標準身長-2標準偏差 (standard deviation ; SD) 以下, 肥満は体格指数 (body mass index ; BMI) 値25以上とした。

成 績

全症例を再発型別に分類し, 各々の患者背景を表1に示した。全症例の性別では男性が女性の約2倍多く, 平均年齢は6.7歳であった。平均服薬年数はFRが最も長く (11.9年), それに伴い服薬中止年齢は18.3歳であった。また, 免疫抑制剤 (cyclophosphamide ; CPA, cyclosporine ; CyA, chlorambucil ; CB) 併用例もFRが61%と一番高い併用率であった。CO例は50例で, 全体の19%を占めていた。また, CO例の再発様式は80%以上がFRであった。

次に, CO群と非CO群の臨床所見の比較を表2に示した。CO群の特徴として, 発症時年齢がやや低年齢 (6.5±3.6歳) であったが, その差は有意ではなかった。また, 非CO群と比較してCO群は服薬年数が長く, 免疫抑制剤使用例が全体の半数近くと, 有意に多数例認められた。低身長, 骨折, 肥満などのステロイド治療による合併症発現率では, 2群間で有意差を認めなかった。

次に, CO群における臨床所見を発症年齢別に比較すると, 発症年齢が低年齢であるほど服薬年数が長く, 免疫抑制剤使用頻度も多かった (表3)。また再発様式も各年齢群でFRが圧倒的に多数例であった。全年齢において死亡例は認めず, また, 現在も服薬加療されている率はCO全体では約50%であった。就業の有無を検討したところ, CO群全体の16%が成人後に無職であり, 発症年齢が低年齢であるほど無職の頻度が増加した。

CO群を, 完全寛解群, 完全寛解後に再発した群, 治療継続群に分け, その臨床経過を比較検討した (表4)。一般的にネフローゼ症候群の特徴として, 寛解後数年経過したのちに, 再発を繰り返す特徴があるが, 今回, 完全寛解後に再発した群は, 他2群と比較して, 低年齢 (3.3±1.5歳) であった。また治療継続群とともに, 再発様

表4 キャリーオーバー群における臨床経過別の臨床所見の比較

臨床経過別	完全寛解*	完全寛解後に再発	治療継続
症例数	27	9	14
発症時年齢†	7.1±3.8	3.3±1.5†	7.3±3.9
服薬年数‡	15.0±4.2‡	23.6±6.9	23.9±8.6
服薬中止時年齢	22.2±1.9	—	—
免疫抑制剤併用	11	5	10
FR	18	9	14
NFR‡	9‡	0	0
合併症	白内障：1例 肥満：1例	特になし	低身長：3例 骨折：1例
平均観察期間	32.6年	30.7年	31.1年

†寛解後に再発群 vs 他2群に有意差あり

‡完全寛解群 vs 他2群間に有意差あり

*完全寛解とは治療終了後、3年以上再発を認めない場合とする

表5 全症例258例のネフローゼ症候群の寛解時期の比較

	CO	15歳以上18歳未満 での完全寛解*	15歳未満での 完全寛解*	合計
患者数	50 (全体の19%)	55 (全体の21%)	153 (全体の60%)	258

*完全寛解とは治療終了後、3年以上再発を認めない場合とする
CO: carry over

式はすべてFRであった。

なお、全症例258例のネフローゼ症候群の寛解時期を比較したのが表5であるが、その約60%は15歳未満に寛解に至り、15～18歳までの期間に20%の寛解が得られ、残りの19%がCO化していた。ところで、ステロイドの長期投与による合併症であるが、258症例中、19症例(7%)に低身長、骨折、肥満などを認めた。そのうちCO例では低身長、白内障などの合併症も6例含まれていたが、死亡例はなかった。

考 察

近年、小児慢性疾患のキャリーオーバー化が注目を浴びているが、背景には治療法の進歩や学校健診などにおける早期発見の増加、免疫抑制剤の進歩、延命率の改善などがある。一般的に小児期発症のネフローゼ症候群において、COする割合は5～40%と報告に幅があるが¹⁾²⁾、今回の結果では約20%の頻度であった。CO例の特徴として、やや低年齢発症の傾向があり、服薬年数が長くなること、免疫抑制剤の使用例が多いことが示された(表2, 3)が、さらに、より低年齢(3.3±1.5歳)発症であることや、再発様式がFRであることが、臨床経過が長期化するリスクファクターであることが示唆された。また、Rüth³⁾らは、小児期に再発を繰り返してい

る症例は成人でも再発を繰り返しやすいことを述べている。ただし、多くの場合、たとえCO化したとしても、ステロイドに対する反応は良好である²⁾。FRやNFRなどの再発群では長期のステロイド投与による合併症が問題となるが、CO例に特別有意な合併症はなく、死亡例も認めていない。ステロイドの投与方法は、一般的に小児の初発時で国際法(プレドニゾロン60mg/m²/日×4週→40mg/m²/日を3投4休×4週)に順じるが、成人の初発ではプレドニゾロン40～60mg/日を4～6週間投与し、その後に隔日投与量減量、隔日投与、維持療法(5～10mg/日×1～2年程度)と、ステロイド総投与量が小児に比べて多い。小児期の成長障害などを予防することに繋がる。また、成長期にCyAやmycophenolate mofetil, mizoribineなど免疫抑制剤を使用することでステロイド投与量を減量することが試みられている⁴⁾が、表5で示すとおり、15～18歳の期間での完全寛解する例が20%と比較的多く、12歳前後などの思春期初期の初発例では、治療量を積極的に増量するのではなく、寛解しやすい時期を待つのも選択肢のひとつかもしれない。松倉らは、COした症例も、一定量のステロイドなくしては、再発を繰り返すが、腎機能障害を伴うことはなく、30代後半には完治しやすいと報告している⁵⁾。再発時の治療においては、小児も成人も施設によりさまざまである。実際は、漸減法が用いられやすく長期もしくは短期で投与するが、当科では基本的に長期漸減法を採用している。ただし、症例ごとに寛解が維持できる最低投与量を把握しておくことが重要である。なお、CO例で内服加療を継続されている割合は全体の12%であり、以前の報告⁶⁾と同等であった。

ところで、COの心理的、社会的問題点としては、成長障害に伴うハンディキャップや、慢性疾患に伴う心理的な未熟性、反社会的行動、いじめや母親への強い依存心などが存在する⁷⁾。社会適応に関しても、今回示した結果において、低年齢発症のCO群における無職の頻度が、10～15歳発症のCO群と比較して増加していた(表3)。乳児期から母子ともに小児科への依存心が強く、子離れ・親離れなどの問題も併存している。小児科から他科へのスムーズな移行を難しくさせている原因と考えられる。対応として、普段からの小児科・内科・泌尿器科間などでの綿密なカンファレンスや親子、家族への普段からの動機付け⁸⁾などが挙げられるが、現状ではさまざまな問題がある。欧米でも同様であり、この領域のエ

キスパートを養成する必要があると考えられる⁸⁾⁹⁾。

結 論

- ① 小児期発症のネフローゼ症候群において、キャリアオーバーする率は約20%であった。
- ② CO例の特徴として、全体に比してやや低年齢発症であり、再発様式はFRが主であった。また、低年齢発症であるほど慢性化する傾向であった。
- ③ NS群は思春期(12~18歳)までにステロイド治療によって完全寛解する割合が高いが、それ以降CO化しても、腎機能低下をきたす症例は少なかった。
- ④ COの問題点として社会適応の側面も重要な課題であった。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Trompeter RS, Hicks J, Lloyd BW, White RHR, Cameron JS: Long-term outcome for children with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*. 1: 368-370, 1985.
- 2) Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, et al: Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Am J Kidney Dis*. 41: 550-557, 2003.
- 3) Rth EM, Kemper MJ, Leumann EP, Laube GF, Neuhaus TJ: Children with steroid-sensitive nephritic syndrome come of age: long-term outcome. *J Pediatr*. 147: 202-207, 2005.
- 4) Donatti TL, Koch VH, Fujimura MD, Okay Y: Growth in steroid-responsive nephrotic syndrome: a study of 85 pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 18: 789-795, 2003.
- 5) 松倉裕喜: シンポジウム1. 微小変化型ネフローゼ症候群, 3ステロイド治療の長期予後. *日児腎誌* 15: 88, 2002.
- 6) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, et al: 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*. 8: 769-776, 1997.
- 7) 齊藤 陽, 小坂橋 靖: 小児腎疾患のキャリアオーバー・クロスオーバーとその対策. *Annual Review腎臓* 2007, 中外医学社, 東京, 82-88, 2007
- 8) 高橋英彦: 症例に学ぶ小児科医から内科医への引き継ぎ成功例: 腎疾患例. 治療, 南山堂, 東京, 85: 164-167, 2003
- 9) JS Cameron: The continued care of children with renal disease into adult life. *Pediatr Nephrol*. 16: 680-685, 2001

Long-term clinicopathologic study on carry over of the patients with idiopathic nephrotic syndrome from childhood to adulthood

Department of Pediatrics, Shigei Medical Research Hospital

Takayuki Shibano, Haruna Yoshioka, Juri Kawada, Makoto Ogawa, Masahumi Taki

We studied long-term clinicopathologic analysis of 258 pediatric patients with idiopathic nephrotic syndrome started in childhood, especially of 50 patients who carried over (CO) the disease to adulthood. This study has been done from 1980 to 2010 by our institute and National Hospital Organization Okayama Medical Center. The proportion of the carry over the disease to adulthood was approximately 20% of the patients. The characteristics of CO were 1) the onset of the disease was slightly younger than non-CO and 2) the type of relapse was mainly frequent type. Furthermore, the more younger the onset, more likely with the clonicity. The patients with idiopathic nephrotic syndrome tended to show complete remission until their puberty period. And even the carry over occurred, renal function did not become worse and response to steroid-sensitivity to relapse was still fine and stable. Another problem regarding CO is certainly impairment of social adjustment for the patients.

Key words : carry over, children, nephrotic syndrome, transition, long-term prognosis