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

船井 守^{*1}・岡田 要^{*2}・森本 雄次^{*2}
安友 康二^{*2}・香美 祥二^{*3}・川上浩一郎^{*4}
久原 孝^{*4}・矢野 一郎^{*5}・黒田 泰弘^{*2}

要 旨

特発性ネフローゼ症候群におけるキャリアオーバー症例の臨床的検討を行った。小児期に発症し、成人期に至るまで長期観察しえた症例21例中10例(47.6%)に16歳以後の再発を認めた。うち2例(9.5%)は20歳以後にも再発の治療を要し、1例(4.7%)は18歳で血液透析に至った。キャリアオーバー群と長期寛解群との比較検討を行ったが、

臨床像、検査所見、ステロイド反応性等には有意な差異は認めなかった。本疾患の予後は良好と思われたが、成人期での再発もあり長期にわたる注意深い経過観察が必要と考えられた。

序 言

小児期における特発性ネフローゼ症候群はその大部分が微少変化群であり、予後は比較的良好とされている。しかし、再発をくり返す例も多く罹病期間が長い場合、成人期に至るまでの長期予後の検討は少なく²⁾³⁾⁴⁾、その臨床経過については不明な点もある。今回、小児期発症の特発性ネフローゼ症候群について小児期から成人期へ移行し治療を続けた症例(キャリアオーバー症例)と小児期に寛解し成人期に移行しなかった症例の2群に分け、キャリアオーバー関連因子を明らかにするために比較検討した。

対象および方法

1970～1989年の徳島大学小児科及びその関連病院を受診した15歳までに発症した特発性ネフローゼ症候群66例のうち16歳以後も経過観察しえたのは21例であった。21例のうち16歳以後にも治療を要したキャリアオーバー症例は10例で、15歳までに治療終了し寛解した症例は11例であった。両群間の臨床像、発症時の検査成績について比較検討

^{*1}国立高知病院小児科

(〒780 高知市朝倉298)

^{*2}徳島大学医学部小児科学教室

^{*3}国立療養所東徳島病院小児科

^{*4}高知赤十字病院小児科

^{*5}屋島総合病院小児科

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

Mamoru Funai, Kaname Okada, Yuji Morimoto, Koji Yasutomo, Shoji Kagami, Koichirou Kawakani, Takashi Kuhara, Ichiro Yano, Yasuhiro Kuroda

^{*1}Department of Pediatrics, National Kochi Hospital

^{*2}Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokushima University

^{*3}Department of Pediatrics, National Sanatorium Higashitokushima Hospital

^{*4}Department of Pediatrics, Kochi Red Cross Hospital

^{*5}Department of Pediatrics, Yashima General Hospital

Key Words: 特発性ネフローゼ症候群
キャリアオーバー
再発

表1 臨床経過

症 例	性	発症 年齢	初期治療に 対する反応	再発		最終再発 年齢	ス剤中止 年齢	全経過 観察期間	最終観察時	
				初期	総回数				年齢	状態(寛解期間)
I- 1 T.K.	男	5歳 8月	Responder	Infrequent	30	22歳 1月		19年 2月	24歳10月	ステロイド剤投与中
I- 2 H.T.	男	6歳 3月	Responder	Frequent	10	15歳 6月	17歳 0月	11年 8月	17歳11月	寛解(11月)
I- 3 N.O.	男	13歳 0月	Responder	Infrequent	8	22歳 5月	26歳 5月	16年 6月	29歳 6月	寛解(3年 1月)
I- 4 S.Y.	男	10歳10月	Responder	Infrequent	4	16歳 1月	16歳 3月	13年 3月	24歳 1月	寛解(7年10月)
I- 5 M.N.	女	10歳 0月	Responder	Infrequent	6	18歳 2月	19歳 4月	12年11月	22歳11月	寛解(3年 7月)
I- 6 M.Y.	男	15歳11月	Responder	Infrequent	4	19歳 4月	20歳10月	9年 5月	25歳 3月	寛解(4年 5月)
I- 7 Y.N.	男	11歳 4月	Responder	Infrequent	8	19歳 2月		7年10月	19歳 2月	ステロイド剤投与中
I- 8 H.M.	男	11歳 1月	Responder	Infrequent	4	17歳 0月		6年 3月	17歳 4月	ステロイド剤投与中
I- 9 K.K.	男	3歳 4月	Responder	Infrequent	7	15歳 5月	16歳 0月	19年 2月	22歳 6月	透析(18歳11月導入)
I-10 T.Y.	男	10歳10月	Responder	Infrequent	4	17歳 6月	18歳 1月	9年 0月	19歳10月	寛解(1年 9月)
II- 1 M.S.	男	2歳 6月	Responder	Infrequent	1	3歳 4月	4歳 9月	18年10月	21歳 4月	寛解(16年 7月)
II- 2 A.E.	男	1歳 2月	Responder	Infrequent	1	2歳 2月	3歳 6月	17年 3月	18歳 5月	寛解(14年10月)
II- 3 A.K.	女	13歳 6月	Responder	Frequent	4	14歳 5月	15歳 1月	17年 6月	31歳 0月	寛解(15年10月)
II- 4 K.O.	男	6歳11月	Responder	Infrequent	1	7歳 9月	8歳 4月	14年 9月	21歳 8月	寛解(13年 4月)
II- 5 T.K.	男	3歳 8月	Responder	Infrequent	4	5歳10月	6歳 3月	16年 7月	20歳 3月	寛解(14年 0月)
II- 6 T.F.	男	4歳11月	Responder	Frequent	4	5歳 9月	6歳10月	15年 3月	20歳 2月	寛解(13年 4月)
II- 7 I.F.	女	14歳10月	Responder	Nonrelapse	0		15歳 5月	9年 7月	24歳 5月	寛解(9年 0月)
II- 8 Y.A.	男	7歳 5月	Responder	Infrequent	3	10歳 3月	11歳 4月	12年 5月	19歳10月	寛解(8年 6月)
II- 9 Y.M.	女	13歳10月	Nonresponder	Nonrelapse	0		15歳 6月	9年 4月	23歳 2月	寛解(7年 8月)
II-10 T.M.	男	9歳 1月	Responder	Infrequent	2	12歳 1月	14歳 3月	10年11月	20歳 0月	寛解(5年 9月)
II-11 F.I.	男	10歳 3月	Responder	Frequent	7	13歳 6月	15歳 3月	10年 9月	21歳 0月	寛解(5年 9月)

図1 臨床経過 (I)

した。初期治療はステロイド剤をプレドニゾロン換算40~60mg/m²/日で4週間連日投与し、その後連日、隔日、3投4休などの方法で維持し、漸減中止した。発症後の臨床経過から国際小児腎研究班の分類に準じ、初回のステロイド剤治療に対す

る反応により Responder, Nonresponder に分けた。また、初回寛解後、6カ月以内に2回以上あるいは12カ月以内に4回以上の再発を認めるものを Frequent relapser, 再発はみられるがそれほど頻回でないものを Infrequent relapser, 再発が全

図2 臨床経過 (II)

くみられないものを Nonrelapser とした。今回の検討では、IgA 腎症、巣状分節状糸球体硬化症と診断しえた症例は対象から除外した。

結 果

小児期に発症した成人領域まで経過観察しえた特発性ネフローゼ症候群21例のうち、キャリアオーバー症例 (I 群) は10例 (47.6%) で、15歳までに治療を終了した寛解した症例 (II 群) は11例であった (表1)

1. 臨床経過に関する検討

図1にI群の臨床経過を示すが、症例1のように再発を繰り返しながら成人期に移行した症例と症例5, 8, 10のように15歳までに一旦ステロイド剤投与を終え, 3年以上の長期寛解した後に再発し成人期に治療を受けた症例が認められた。症例9は当初はステロイド治療に反応したが, 再発をくり返し医療機関を転々とし, 途中で4年6カ月間医療機関を受診していなかった。15歳5月に当科を受診した時には, 全身浮腫, 肺水腫を認めた。ステロイド剤投与にても蛋白尿は消失せず, 徐々に腎機能低下を来し18歳8月で血液透析導入となった。この間, 腎生検は施行できていなかった。また, 20歳以後まで経過観察しえた症例6例のうち, 20歳以後も再発を繰り返した症例は2例であった。そのうち, 1例はステロイド剤中止後

3年以上寛解状態で, 1例のみが現在24歳であるがなおステロイド剤投与中である。

図2はII群の臨床経過であるが, 全例がステロイド剤中止後5年以上の寛解を示し, そのうち6例は10年以上寛解している。初期では頻回再発例であった症例も再発回数は経年的に減少を示した。20歳以後も経過観察しえた症例は9例であるが, いずれも経過は順調であった。症例3は妊娠出産を経験しているがその間に尿所見の異常はなかった。

2. 臨床および検査所見の比較

表2に初発時の臨床, 検査所見を示した。初発時に高血圧をみとめたものは, I 群では10例中1例 (10.0%), II 群で11例中1例 (9.1%) であり差がなかった。1視野5個以上の血尿を伴う症例はI 群10例中3例 (30.0%), II 群11例中3例 (27.3%) で差がなかった。腎機能では, BUN 高値 (20 mg/dl 以上) の症例はI 群で7例中3例 (42.9%), II 群9例中2例 (22.2%) とI 群に多く, 血清クレアチニン1.0mg/dl 以上の症例はI 群に1例のみにみられたが, いずれも統計学的に有意差はなかった。血清総蛋白, アルブミン値はI 群で各々 $5.05 \pm 0.62 \text{ g/dl}$, $1.83 \pm 0.68 \text{ g/dl}$ であり, II 群では $4.65 \pm 0.50 \text{ g/dl}$, $1.86 \pm 0.44 \text{ g/dl}$ と差がなかった。総コレステロール値はI 群 $381.1 \pm 108.6 \text{ mg/dl}$, II 群 $433.5 \pm 61.9 \text{ mg/dl}$ とむしろII 群に高い傾

表2 初発時の臨床検査

症 例	血 圧	検 尿		BUN (mg/dℓ)	血清 クレアチニン (mg/dℓ)	総蛋白 (g/dℓ)	アルブミン (g/dℓ)	総コレステロール (mg/dℓ)	組織所見
		蛋 白	赤血球 (/視野)						
I-1 T.K.	128/68	3+	(-)	35	N.D.	3.6	N.D.	350	微小変化
I-2 H.T.	128/80	3+	0-1	N.D.	N.D.	5.3	N.D.	576	微小変化
I-3 N.O.	100/50	3+	1	N.D.	0.7	4.7	1.0	480	
I-4 S.Y.	138/95	2+	8-14	10.5	0.7	5.4	2.8	262	
I-5 M.N.	106/76	4+	2-3	11.5	0.7	5.5	1.8	435	
I-6 M.Y.	126/74	3+	7-10	34.2	1.9	4.7	1.5	515	
I-7 Y.N.	110/60	4+	(-)	20.8	0.9	5.4	1.8	347	
I-8 H.M.	120/60	3+	(-)	9.5	0.7	5.6	2.8	318	
I-9 K.K.	122/80	3+	(-)	8.9	N.D.	4.6	1.1	235	
I-10 T.Y.	130/80	2+	8-10	N.D.	N.D.	5.7	N.D.	293	微小変化
II-1 M.S.	112/70	4+	15-20	9.5	N.D.	5.2	2.7	350	
II-2 A.E.	160/94	3+	(-)	15	N.D.	4.8	1.4	488	
II-3 A.K.	140/80	4+	2-4	N.D.	N.D.	4.2	N.D.	390	
II-4 K.O.	94/60	3+	(-)	9.0	N.D.	4.8	1.3	469	
II-5 T.K.	108/68	3+	1-2	41.5	0.82	5.0	1.7	460	
II-6 T.F.	125/80	4+	(-)	18	N.D.	4.2	1.4	472	
II-7 I.F.	114/50	3+	6-7	11	0.9	5.0	2.3	452	
II-8 Y.A.	100/40	4+	1-3	8	0.8	5.0	2.2	305	
II-9 Y.M.	110/68	4+	30-40	6.9	0.42	4.4	1.7	540	
II-10 T.M.	116/68	3+	(-)	39.2	0.9	5.1	1.7	452	
II-11 F.I.	98/36	4+	(-)	9.4	0.3	3.5	2.2	345	微小変化

N.D.: not done

表3 臨床経過の比較

	I 群	II 群
性 (男/女)	9/1	8/3
初発年齢	9歳10月±3歳6月 (3歳4月-15歳11月)	8歳0月±4歳6月 (1歳2月-14歳10月)
初期治療 Responder Nonresponder	10 0	10 1
再発 初期 Frequent Infrequent Nonrelapser 総回数	1 9 0 8.5±7.4 (4-30)	3 6 2 2.5±2.1 (0-7)
最終再発年齢	18歳3月±2歳5月 (15歳2月-22歳5月)	8歳4月±4歳2月 (2歳2月-14歳5月)
ステロイド剤中止年齢	19歳2月±3歳5月 (16歳0月-26歳5月)	10歳7月±4歳6月 (3歳6月-15歳6月)
全経過観察期間	13年4月±5年9月 (6年3月-19年2月)	13年11月±3年3月 (9年0月-18年10月)
最終観察時年齢	22歳4月±3歳7月 (17歳4月-29歳6月)	21歳11月±3歳3月 (18歳5月-31歳0月)
最終観察時状態 完全寛解 ステロイド剤投与中 血液透析	6 3 1	11 0 0

向を示したが有意差はなかった。

3. 発症年齢、性、治療に対する経過について

両群間で発症年齢、性、初期治療に対する反応、再発頻度について比較検討した(表3)。

発症年齢、性別に関しては差がなかった。初期治療に対する反応では、II群でNonresponderが1例みられたが、有意差はなかった。再発に関してはI群で多くみられたが、Frequent relapserの頻度には差がなかった。I群の最終観察時の状態は完全寛解6例、ステロイド剤投与中3例、血液透析1例となっている。

考 案

小児期における特発性ネフローゼ症候群では微小変化群が大部分を占め、患児は初回ステロイド治療によく反応し、良好な予後をとると言われている¹⁾。しかし、再発を繰り返しやすい長期にわたる治療を要することも多いが、成人期に至るまでの長期予後に関する報告は少なく²⁾³⁾⁴⁾、不明な点もある。

成人期へのキャリアオーバーの頻度についてTrompeterら²⁾は183例中10例(5.5%)、高田ら³⁾

は40例中11例(27.5%),伊藤らは65例中37例(56.9%)と報告している。今回の検討では21例中10例(47.6%)であり,相当数がキャリアオーバーするのではないかと考えられた。

キャリアオーバーしやすい特徴として発症年齢があげられている。Trompeter ら²⁾は6歳以前,伊藤ら⁴⁾は10歳以後の発症の症例はキャリアオーバーしやすいとしている。しかし,私達の検討ではキャリアオーバー群と長期寛解群で発症年齢に明らかな差はなかった。

また,キャリアオーバー因子として初期治療に対する反応,再発の頻度があげられている。高田ら³⁾はNonresponder, Frequent relapser がキャリアオーバーしやすいと報告しているが,今回の検討では両群に明らかな差はなかった。

今回,キャリアオーバー症例と長期寛解群との間で,性,高血圧,血尿の頻度,血液化学検査所見を比較検討したが,両群間に明らかな相違点は認められなかった。

20歳以後も経過観察しえた症例15例のうち,2例は20歳以後も再発し,現在1例は寛解状態にあり,1例のみがステロイド剤治療中である。1例が腎不全となり18歳で血液透析を導入された。この症例は自ら医療行為をうける機会を失い,ネフローゼ状態が悪化しステロイド反応性が低下し,遂に透析となったものである。再発の多い症例では病院を受診しなくなることがあり,予後上大きな危険因子であると思われる。しかし,この1例を除くと全体として小児期発症の特発性ネフローゼ症候群の生命的予後は良好と考えられた。

しかし,15歳までに一旦治療を終え3年以上の寛解を得た後,16歳以後に再発した症例が3例にみられた。ネフローゼ症候群では3年以上の寛解が持続する場合には一応治癒とみなす⁵⁾が,我々の例のように長期寛解後にも再発し,成人期に移行した症例の報告がある³⁴⁾。伊藤ら⁴⁾は18歳前後が再発危険年齢と考えられ注意すべきであるとしている。

これらの結果から,小児期発症の特発性ネフロ

ーゼ症候群は予後良好とされるが,なお成人期に至るまで注意深い観察を要すると考えられた。

結 論

1) 小児期発症の特発性ネフローゼ症候群21例中10例(47.6%)が成人期にキャリアオーバーし,再発の治療を要した。うち2例は20歳以後にも再発し,1例は18歳で血液透析に至った。

2) キャリアオーバー症例と長期寛解症例の臨床像,検査所見,ステロイド治療に対する反応性等について比較検討をしたが,有意な差異は認められなかった。

3) 本疾患は予後良好とされるが,小児期に治癒したと思われる症例が成人期に再発することもあり,長期にわたる注意深い経過観察が必要と考えられた。

稿を終えるに当たり調査にご協力いただいた徳島市民病院,徳島県立中央病院,小松島赤十字病院,鳴門健保病院,麻植協同病院,阿南共栄病院,徳島県立海部病院,香川小児病院の諸先生方に深謝致します。

本研究の一部は平成元年厚生省心身障害研究「小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究」(班長:石丸隆治)の研究費によった。

文 献

- 1) Report of International Study of Kidney Disease in Children. Minimal change nephrotic syndrome in children: Deaths during the first 5 to 15 year's observation. *Pediatr* 73: 497~501, 1984
- 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) 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
- 4) 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,角田由理: 小児ネフローゼ症候群の長期予後一特に,微小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
- 5) 山下文雄,中野光郎: ネフローゼ症候群 新小児科学体系 12B 小児泌尿器病学II 中山書店 東京 111~138, 1987