

難治性ネフローゼ症候群（頻回再発型およびステロイド依存型） に対する Cyclophosphamide と Chlorambucil の効果比較

山下 文雄・進藤 静生・吉本 賢良・山下 祐二

久留米大学小児科

序 言

小児ネフローゼ症候群で、頻回再発型ネフローゼ症候群（以下、頻回再発型と略す）やステロイド依存型ネフローゼ症候群（以下、ステロイド依存型と略す）など難治性の場合、免疫抑制剤 Cyclophosphamide（以下、CYC と略す。Endoxan[®]）が使用され、ステロイド剤（以下、ス剤と略す）よりの離脱が可能となり、ス剤単独投与よりもより長期間の寛解を得ることはよく知られている。

Chlorambucil（以下、CHL と略す。Leukeran[®]）は mechlorethamine の芳香族誘導体で、CYC よりも安定長期の寛解を得るとの報告がなされて以来、諸外国においてはその有効性が認められてきた。われわれも数年来 CYC と CHL の再燃抑制率、副作用の違いにつき検討を試みて、後者がより有効との成績を得たので報告し、文献的にも考察をおこなう。なお、CHL の有効性を同一患者で比較した本研究のような cross over study の報告はこれまでにない。

対 象 ・ 方 法

対象患児は頻回再発型、ステロイド依存型の22名（男17名、女5名）で、これらの発症年齢は平均4歳10ヶ月、平均観察期間は64.6 ± 8 カ月であった（第1表）。

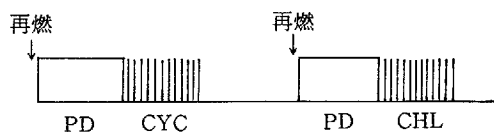
この患児らに prednisolone 60mg/㎡ 4 週間連日投与後、隔日投与にて維持減量した。患児により異なるが、頻回の再発により一般日常生活が不能であったり、骨粗鬆症、発育

第1表 Chlorambucil と Cyclophosphamide
の cross over trial

患者数	22名
男/女	17/5
初発年齢	4歳10カ月
観察期間 (mean ± SD)	64.6 ± 8 カ月

遅延などの副作用を強く認めたものに限って相談のうえ prednisolone の隔日投与にまず CYC 1.5~2mg/kg/日を8~12 週間併用した。

同一患児のうち再々燃をきたした16名に対して CHL 0.25mg/kg/日を prednisolone に8~12週間併用した。両者ともに経過中高度の白血球減少症(<4,000)、出血性膀胱炎などの副作用を認めた場合、投薬は一時中止し、回復を待って再投与した（第1図）。



PD, Prednisolone CYC, Cyclophosphamide
CHL, Chlorambucil

第1図 プロトコール

CYC, CHL 使用時の平均年齢はそれぞれ 6.4 ± 2.5 歳, 8.1 ± 2.8 歳であった。

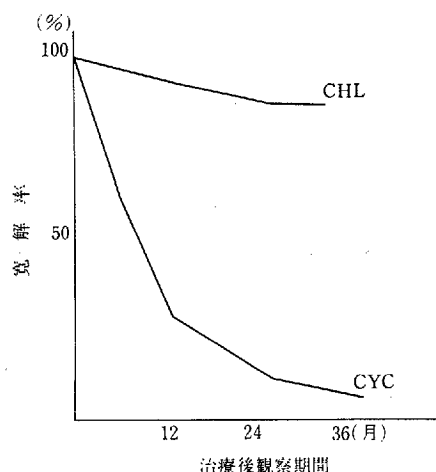
成 績

CYC は22名につき38回使用され、平均15.7 カ月(1~127カ月)の寛解期が得られたが、20名は再発をおこした。2名は寛解を続けている。

この再発した20名のうち16名に CHL が使

用され、観察中の現在、平均12.8カ月（8～26カ月）の寛解期が得られており、しかも2名以外は寛解継続中である。life table methodによる統計学的処理をおこなうと、CHLはCYCに比べて有意に長期の寛解を得ることが分った（第2図、 $p < 0.01$ ）。

副作用では脱毛症、出血性膀胱炎、白血球減少症（ $< 4,000$ ）について検討した（第2表）。



第2図 Cyclophosphamide (CYC) と Chlorambucil (CHL) の寛解率の比較

第2表 Chlorambucil と Cyclophosphamide 使用における合併症の比較

	CHL	CYC	p value
白血球減少症	5/16	20/38	n. s.
出血性膀胱炎	0/16	4/38	n. s.
脱毛症	0/16	15/38	0.003

2週間以上の持続的白血球減少（ $< 4,000$ ）は、CHLでは16例中5例、CYCでは38回使用中20回におこった。

出血性膀胱炎はCHLでは16例中0、CYCでは38回使用中4回で、いずれも有意差はなかった。

脱毛症はCHLでは16例中全く認められな
いが、CYCでは38回の使用中15回に認めら

れ、CHLは有意に発生率が少なかった。

考 察

1. ス剤の限界と免疫抑制剤治療

ス剤による難治性ネフローゼ症候群治療に際して、ス剤長期投与に伴う骨粗鬆症、高血圧、発育遅延、白内障などの副作用はしばしば問題となる。また長期入院に伴う社会的問題も無視出来ない。このような事情により、再燃防止、寛解期の延長、ス剤減量目的で免疫抑制剤が注目されcontrolled studyによりCYC併用例はス剤単独例より、より長期の寛解が得られる事がわかった。現在ではス剤による重篤な副作用が出現した場合CYCが使用適応となっている。

2. CHLとCYCの比較

GrupeはさらにCHLがCYCに比べて脱毛症、出血性膀胱炎、白血球減少症などの近接的副作用が少ないのみならず、非常に安定長期の寛解がCHLにより得られる報告をおこない、CHLの有効性に関する研究の口火を切った。

本研究は同一患児で両薬剤の効果を検討したこと、すなわちcross over studyをした点の特徴である。その結果、再燃をおこした16名中14名が8～26カ月の観察期間で寛解を続けており、CHLがCYCより有効である結果を得た。

頻回再発型の再発頻度が加齢により減少することは臨床的に時々経験される。患児の両薬剤使用時平均年齢がCYC 6.3歳、CHL 8.1歳とCHLがやや高く、効果判定に当たっては年齢による影響を考慮に入れる必要がある。さらに、同一患児に両薬剤を使用したことにより、相乗効果がおこった可能性もある。まずCHLを使用し、以後CYCを使用した症例をさらに重ね、それらとの詳細なcross over studyが望ましい。

3. 副作用

以前よりアルキル化剤の輸精管上皮に対する障害は考えられてきた。CHLもその臨床的有效性のため、使用の機会が増加するに連れ、性腺抑制作用に注目されるようになってきている。Callisらは 0.2mg/kg /日を6週間すなわち 8.2mg/kg が性腺に対して安全な最大量であるとしている。無精子症が将来回復し得るか否か経過を十分観察すると同時に、安全量の設定も急務である。

CHLの神経毒性も問題になっている。すなわち、EEG上で“petitmal”様変化がおこり、そのけいれん発作は抗けいれん剤によるコントロールが困難であり、またけいれん発作を予測する事もむずかしいといわれている。尚今回の症例には含まれていないが、我々もCHL併用中にけいれんをおこしたネ症の1症例を経験している。今後CHL投与中の児に対するEEGの定期的チェックが必要である。

またCHL, CYC療法後の催腫瘍性に関する報告もある。とくにover doseではおこりやすいといわれており、使用例については慎重な経過観察が必要である。

結 論

- 1) 頻回再発型およびステロイド依存型ネフローゼ症候群に対してCHL, CYCのcross over studyをおこなったところ、今回の使用量、法ではCHLはCYCに比べて有意に長期の寛解を得ることが分かった。
- 2) 近接的副作用としての脱毛症の発生は、CHL使用例ではCYC例より有意に少なかった。長期的副作用として性腺抑制、神経毒性催腫瘍性などの問題があり、慎重、適応、決定、使用法と充分なフォローアップが望まれる。

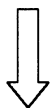
文 献

- #1 Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. Lancet, 2: 423, 1974.
- #2 Grupe, W. E.: Chlorambucil in steroid-dependent nephrotic syndrome. J. pediatr., 82: 598, 1973.
- #3 Callis, L., Nieto, J., Vila, A., Rendo, J.: Chlorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: A reappraisal of its gonadal toxicity. J. Pediatr., 97: 653, 1982.
- #4 Williams, S. A., Makker, S. P., Grupe, W. E.: Seizure: a significant side effect of chlorambucil therapy in children. J. Pediatr., 93: 516, 1978.
- #5 市田蓆子・木村晶子・京谷征三・小西徹・浅田礼子・松井美和・紺田応子・谷沢隆邦・岡田敏夫: Chlorambucilの神経毒性 — 脳波異常の認められた小児ネフローゼ症候群の2症例, 脳と発達, 15: 366, 1983.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



結論

- 1)頻回再発型およびステロイド依存型ネフローゼ症候群に対して CHL,CYC の cross over study をおこなったところ,今回の使用量,法では CHL は CYC に比べて有意に長期の寛解を得ることが分かった。
- 2)近接的副作用としての脱毛症の発生は,CHL 使用例では CYC 例より有意に少なかった。長期的副作用として性腺抑制,神経毒性催腫瘍性などの問題があり,慎重,適応,決定,使用法と十分なフォローアップが望まれる。