

## 特発性ネフローゼ症候群における免疫抑制剤の効果

矢崎雄彦, 上田典司, 新家雪彦, 河口信治, 千原 克

藤田学園保健衛生大学小児科

【序言】 特発性ネフローゼ症候群(ネ症)のなかで頻回再発型ネ症(FRNS)やステロイド剤(ス剤)抵抗性ネ症(SRNS)は,治療・予後の面から難治性ネ症として腎疾患の重要な課題を占めている。これらの疾患に cyclophosphamide (CP) や chlorambucil (CL) といった免疫抑制剤が使用され, FRNS は長期の寛解が得られているが<sup>1)-2)</sup>, その遠隔成績は少なく<sup>3)</sup>, 薬剤の種別の効果も不明である。最近ではス剤依存性例は寛解率が低いことが示唆されている<sup>4)-7)</sup>。一方, SRNS での免疫抑制剤の効果は必ずしも良好ではない<sup>8)-9)</sup>。そこでわれわれは, FRNS の CP および CL 治療の遠隔効果と臨床所見, ス剤依存性, 腎組織所見との関連, SRNS での効果と腎組織所見および副作用を検討した。

【対象・方法】 ス剤の副作用がみられた FRNS 28 例(男子 21 名, 女子 7 名), SRNS 4 例(男子 4 名)を対象とした。平均発症時年齢は FRNS 7.7 歳(1-15 歳), SRNS 8.3 歳(6-13 歳), 平均経過観察期間は FRNS 65 カ月(14-185 カ月), SRNS 56 カ月(18-143 カ月)であった。FRNS 28 例中 21 例はス剤依存性を示し(SDNS), 他の 7 例は非ス剤依存性(non SDNS)であった。SDNS 21 例中 14 例は CP を, 他の 7 例は CL を投与し, non SDNS 7 例は CP を投与した。SRNS 4 例中各 2 例で CP および CL を投与した。

初期ス剤治療は, prednisolone 60 mg/m<sup>2</sup>/日 4 週後, 40 mg/m<sup>2</sup>/日 8 投 4 休にて 4 週投与の小児国際腎研究班(I SKDC)方式<sup>1)</sup>, または

2 mg/kg/日 4 週後 2 週毎に漸減し, 連日または隔日で 4 カ月投与の長期漸減法により, 再発時ス剤治療は長期漸減法で行なった。

ス剤による寛解導入後, CP は 2 mg/kg/日 8-12 週, CL は 0.2 mg/kg/日を 8 週投与した。3 クールおよび 2 クールの CP 治療をした SDNS 1 例と SRNS 1 例以外は全例 1 クールを投与した。CP 投与例 23 例中 7 例は 8 週, 14 例は 12 週投与したが, CL 投与例 9 例中 2 例は白血球減少のために 37 日および 46 日で投与を中止した。免疫抑制剤の効果は, FRNS では治療終了後 6 カ月以上寛解が得られたものを, SRNS では尿蛋白が減少したものを有効とした。

経皮的腎生検を FRNS 23 例, SRNS 4 例に施行した。組織所見は FRNS で minimal change (MC) 18 例, mesangial proliferation (MP) 3 例, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) 2 例であり, SRNS は全例 FSGS であった。ネ症, 再発および寛解の定義は I SKDC<sup>1)</sup>に準じ, 頻回再発はス剤治療終了後 3 カ月以内に再発するもの, ス剤依存性はス剤漸減途中または終了後 2 週以内に再発するものとした。ス剤抵抗性はス剤治療開始後 8 週以内に寛解しないものとした。統計学的処理は t-検定,  $\chi^2$ -検定で行なった。

【成績】 [FRNS] CP 治療例 21 例中 14 例(67%)は有効であった(表 1)。無効群は有効群に比し発症時年齢, 治療時年齢は若く, 治療前の罹病期間は短く, 再発回数も多い傾向がみられた。また, 無効群は有効群に比し SDNS が多くみられた。性差, 経過観察期間, 薬剤の

投与量は両群で差はなかった。

CL 治療をしたSDNS 7例中4例(57%)は有効であり、無効群は有効群に比し発症時年齢、治療時年齢が若い傾向を示したが、他の臨床所見は類似していた(表2)。

以上のCP およびCL の成績は同一の傾向にあり、症例数が少ないのでこれらをまとめて有効群と無効群に分けて統計学的処理を行なった(表3)。無効群は有効群に比し治療時年齢は有意に若く

( $p < 0.05$ ), 治療前の罹病期間は短かった( $p < 0.05$ )。また、無効群は有効群に比し発症時年齢は若く、治療前の再発回数が多く、SDNS の頻度も高い傾向を認め、有意差は得られなかった。

免疫抑制剤の効果と腎組織所見との関係を見ると、寛解を維持している症例はMC 18例中11例

(61%)に対し、MP 3例中1例(31%), FSGS 2例中1例(50%)であり、MCに比し寛解率が低い傾向を示したが有意差は得られなかった。

免疫抑制剤治療終了後の寛解率を life table method<sup>10)</sup> で示す(図1)。CP 投与例は non SDNS で治療終了後3年で約70

表1

Clinical data of patients with or without response to cyclophosphamide therapy

	Responder (n=14)	Nonresponder (n=7)
Age at onset (yr.)	8.0 ± 4.3	6.3 ± 2.6
Age at CP therapy (yr.)	9.9 ± 4.8	6.9 ± 2.6
Duration of illness before CP therapy (mo.)	19.6 ± 24.3	4.6 ± 1.2
Period of follow-up after CP therapy (mo.)	58.3 ± 33.6	58.3 ± 34.4
Total dosage of CP (mg/kg)	148.4 ± 32.3	157.1 ± 24.3
No. of relapses (/patient/yr.)		
before CP therapy	4.04 ± 2.57	5.60 ± 2.86
after CP therapy	0.34 ± 0.86	3.08 ± 2.80
Sex ratio (M/F)	10/4	5/2
No. of steroid-dependent patients	8/14	6/7

CP; Cyclophosphamide

表2

Clinical data of patients with or without response to chlorambucil therapy

	Responder (n=4)	Nonresponder (n=3)
Age at onset (yr.)	9.8 ± 1.8	6.7 ± 1.9
Age at CL therapy (yr.)	11.3 ± 1.8	8.0 ± 1.4
Duration of illness before CL therapy (mo.)	13.0 ± 6.3	15.7 ± 8.8
Period of follow-up after CL therapy (mo.)	27.0 ± 9.0	26.0 ± 10.2
Total dosage of CL (mg/kg)	10.4 ± 0.74	9.9 ± 0.85
No. of relapses (/patient/yr.)		
before CL therapy	5.18 ± 1.65	5.43 ± 0.80
after CL therapy	0	2.1 ± 0.90
Sex ratio (M/F)	3/1	3/0
No. of steroid-dependent patients	4/4	3/3

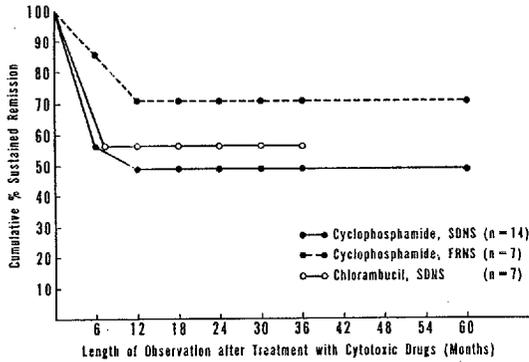
CL; Chlorambucil

表3

Comparison of the clinical data of patients with or without response to cytotoxic agents

	Responder (n=18)	Nonresponder (n=10)	P Value
Age at onset (yr.)	8.4 ± 3.9	6.4 ± 2.4	NS
Age at therapy (yr.)	10.0 ± 4.1	7.2 ± 2.4	$P < 0.05$
Duration of illness before therapy (mo.)	18.2 ± 21.8	5.7 ± 2.3	$P < 0.05$
Period of follow-up after therapy (mo.)	51.3 ± 32.6	48.6 ± 32.8	NS
No. of relapses before therapy (/patient/yr.)	4.29 ± 2.44	5.55 ± 2.43	NS
Sex ratio (M/F)	13/5	8/2	NS
No. of steroid-dependent patients	12/18	9/10	NS

図 1



%に対し、SDNS は約50%と低く、5年後の寛解率も同一であった。一方、SDNSのCL治療終了後3年の寛解率は57%でCPのそれと類似していた。再発例の再発時期はすべて治療終了後1年以内であった。

〔SRNS〕 発症時年齢，治療時年齢の平均は各々8.3歳（6-13歳），8.8歳（8-13歳）であった。治療前罹病期間は35カ月（2-116カ月），治療後の経過観察期間は20.5カ月（12-27カ月）であった。全例無効で治療終了後1-2年以内に慢性腎不全に移行し，組織所見はFSGSであった。

〔副作用〕 白血球減少はCP投与例23例中3例（13%），CL投与例9例中7例（78%）に認め，また，CP投与例2例（9%）に脱毛をみたが，CL投与例では認めなかった。他の重篤な副作用は認めなかった。副作用出現率はCLで有意に高かった（ $p < 0.02$ ）。

〔考察〕 今回の成績は免疫抑制剤がFRNSの長期寛解導入を可能にするが，治療時年齢が若く治療前罹病期間が短いほど，また，SDNSではnon SDNSに比し治療終了後の再発率が高い傾向にあることを示唆した。免疫抑制剤の治療効果に影響する因子として発症時年齢，治療時年齢が若いほど寛解率が低いといわれている<sup>5)</sup>。門脇ら<sup>5)</sup>は，治療時年齢が10歳以上の症例では10歳未満のものに比しCPによる寛解率が高いとし，

10歳近い時期に治療を行なうことをすすめている。CPおよびCLの有効例での治療時年齢の平均が約10歳であるという事実はこれらの考えを支持する所見と思われる。さらに，治療前の罹病期間が短く再発回数が多いほど寛解率が不良とされている<sup>5)</sup>。われわれのCP投与例では同様の傾向を認めたが，全例SDNSであったCL投与例では差がなかったことから，これらの因子は単にス剤依存性を反映しているものと思われる。

免疫抑制剤の治療効果に影響する他の因子として対象の腎組織所見の差異が考えられる。Siegelら<sup>3)</sup>はCP治療終了後の再発率がMCに比しMP，FSGSで有意に高いことを指摘している。われわれも同様の傾向をみたが，症例数が少ないために有意な相関は得られなかった。

FRNSでス剤依存性の有無により免疫抑制剤の効果を検討した報告は極めて少ない<sup>4)-7)</sup>。それらの成績をみると，non SDNSにおけるCPの約3年後の寛解率は60<sup>5)</sup>-72%<sup>6)</sup>，SDNSでのCPのそれは23.1<sup>4)</sup>-35%<sup>5)</sup>とされnon SDNSに比しSDNSで明らかに不良である。われわれの成績も同様であったが，他のSDNSでの成績<sup>4)-6)</sup>に比べるとわれわれの寛解率の方がやや高い。これはかれらの症例の大部分が2mg/kg/日8週投与であるのに対しわれわれの症例の多くが2mg/kg/日12週と投与期間が長いことが関連していると思われる。一方，CLのSDNSにおける2年後の寛解率は片山ら<sup>7)</sup>は45%とわれわれの成績と類似し，Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN)の報告<sup>6)</sup>では28%とやや低い。これらの寛解率の差は，APNは0.15mg/kg/日8週に対し，片山らとわれわれは0.2-0.25mg/kg/日8週と投与量が多いためと思われる。

免疫抑制剤の種別による寛解率は，CLはCPに比しより長期の寛解が得られるとするものもあるが<sup>2)</sup>，われわれの成績ではAPNの報告<sup>6)</sup>と同様に差はみられなかった。

ス剤抵抗性のFSGSはス剤反応性のものに比

し予後不良であり<sup>8)</sup>、免疫抑制剤の有効率は0<sup>8)</sup>-15%<sup>9)</sup>とされている。全例FSGSであったSRNSではCP, CLは無効であり、本療法はFSGSの有効な治療法とは言えないのが現状であろう。

副作用は一般に、CLでは脱毛、出血性膀胱炎等の症状を認めず、CPに比し軽微といわれる。しかし、われわれの成績ではCLはCPに比し副作用出現率は有意に高く、CPより安全な薬剤とは言えないと思われる。

#### 【参考文献】

1. International Study of Kidney Disease in Children: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* i; 423-427, 1974.
2. Grupe W. E., Makker S. P., Ingelfinger R.: Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 295;746-749, 1976.
3. Siegel N. J., Gaudio K. M., Krassner L. S., McDonald B. M., Anderson F. P., Kashgarian M.: Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: Histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int.* 19; 454-459, 1981.
4. Garin E. H., Pryor N. D., Fennell R. S., Richard G. A.: Pattern of response to prednisone in idiopathic, minimal lesion nephrotic syndrome as a criterion in selecting patients for cyclophosphamide therapy. *J. Pediatr.* 92; 304-308, 1978.
5. 門脇純一, 山口 衛, 大西 雅, 坂本房子, 塩野 寛, 華園久彬: 小児期特発性ネフローゼ症候群のCyclophosphamide療法-長期寛解に関する因子について-, *小児科臨床* 33; 1307-1310, 1980.
6. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie.: Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N. Engl. J. Med.* 306; 451-454, 1982.
7. 片山幸治, 山田至康: 小児頻回再発性ネフローゼ症候群におけるクロラムブチル療法, *小児科* 34; 589-591, 1982.
8. Mongeau J.-G., Corneille L., Robitaille P., O'Regan S., Pelletier M.: Primary nephrosis in childhood associated with focal glomerular sclerosis: Is long-term prognosis that severe *Kidney Int.* 20; 743-746, 1981.
9. Geary D. F., Farine M., Thorner P., Baumal R.: Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clin. Nephrol.* 22; 109-113, 1984.
10. Culter J. S. and Ederer F.: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J. Chronic Dis.* 8; 699-712, 1958.



## 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



〔序言〕

特発性ネフローゼ症候群(ネ症)のなかで頻回再発型ネ症(FRNS)やステロイド剤(ス剤)抵抗性ネ症(SRNS)は,治療・予後の面から難治性ネ症として腎疾患の重要な課題を占めている。これらの疾患に cyclophosphamide(CP)や chlorambucil(CL)といった免疫抑制剤が使用され,FRNS は長期の寛解が得られているが,その遠隔成績は少なく,薬剤の種別の効果も不明である。最近ではス剤依存性例は寛解率が低いことが示唆されている。一方,SRNS での免疫抑制剤の効果は必ずしも良好ではない。そこでわれわれは,FRNS の CP および CL 治療の遠隔効果と臨床所見,ス剤依存性,腎組織所見との関連,SRNS での効果と腎組織所見および副作用を検討した。