

特発性ネフローゼにおける supportive therapy の意義

小児慢性腎疾患の予防管理治療に関する研究 小児慢性腎炎の薬物療法の開発に関する研究

香坂 隆夫, 池谷 健, 阿部 淳, 鈴木五三男, 小林 登

supportive therapy はその副作用が少いということの利点のために広く用いられているが, その効果については必ずしも明らかではない。今回, retrospective な調査であった, 長期ステロイド療法とISKDC 法に加え, supportive therapyの結果を加えその結果について報告する。とくにsupportive therapyの frequent relapserの效果に関しては, その効果を同一症例で cross over検討した。その結果, frequent relapserからの離脱に関しては, steroid 単独よりも効果がみられたのでこの点に関して検討した。

Lipoid nephrosis, steroid, 抗血小板凝集抑制剤, 寛解率

リポイドネフローゼは, ステロイド剤に対して反応し, 病的にはminimal change を示す疾患であるが, その予後に関しては, 約 $\frac{1}{3}$ が寛解を維持し, 再燃なしの良好な経過を示すが, 約40%は, frequent relapser であり, 治療に難行することが多い。近年 ISKDC方式が再燃率の高いことが報告され, 種々の改善方式が試みられている。この中で steroid 剤の投与方法の改善, cyclophosphamide, chlorambcil などの投与が行なわれているが, anti-platelet agglutination drugs (以下 APA 剤と略す) や, 柴苓湯 などのいわゆる supportive therapy の試みも副作用の軽減などを目的に広く行なわれている。血小板凝集抑制剤に抗浮腫効果のみられることを報告したが, 今回, ISKDC方式 long term steroid therapy, steroid+supportive therapy 三者と比較検討し, とくに supportive therapyの意義について検討した。その結果, 初期治療としては, supportive therapy は長期steroid 療法とほぼ同様の意義を有し, frequent relapserからの離脱という点ではsteroid 剤を使用しない, supportive therapy and / or cyclophosphamide が効果のあることがうかがわれたので報告する。

研究方法: 対象は昭和40年より63年まで国立小児病院腎消化器科を受診し, 5年以上を経過しているものの(251名)うち, 治療方法の明らかでかつ経過の明らかなもの101名について検討を行った。アンケート形式および電話によって長期的予後を確認した。治療方法の分類については時代的变化があり, 必ずしも同一時期について比較したものではないが, frequent relapserの治療に関しては, supportive therapyの有無についてcross over による検討を行った。これらの症例については, なお例数をかさねつつあるため, 今回は, 統計的処理を施行しておらず, 生のデータのままであるが, 今後一定数の所でまとめ有意差などの検討を行なう予定である。

The Analysis of Clinical Course in 71 UN Pts

Patterns of Clinical Course

No Relapse	36
Severel Relapser - Remission (more than 3 years)	18
Frequent Relapser - Remission (more than 3 years)	20
Frequent Relapser	27
Severel Relapser	10

The Kinds of Therapy

(a) Long Term Steroid Therapy	25
(b) ISKDC	32
(c) Steroid + Supportive Therapy	54

投与形式： 長期ステロイド剤投与方式は prednisolone の経口投与を 2mg/kg で開始、以降漸減法により 8カ月間にわたって投与するものである。ISKDC 方式は、連日 4 週、隔日 4 週の計 2カ月間投与を続行するものであり、steroid+ supportive therapyは Rocornal, Persactin とsteroid 剤併用によるものでsteroid 剤の投与は、連日 4 週、隔日 4 週のISKDC 方式を原則とした。

relapse 後のsupportive therapy は、まず Rocornal, Persactin を 1~2 週間投与し、効果の認められない場合、steroid 剤又はcyclophosphamide を加えた。この治療方法とsteroid 剤を単独で行ったものと比較した。再燃は蛋白尿 300mg/dl 以上が 5 日間以上持続したものとし、治療の有無にかかわらず、5 日以内に消失したものは再燃としなかった。

各群の治療患者数と、治療結果については表 1 に示した。

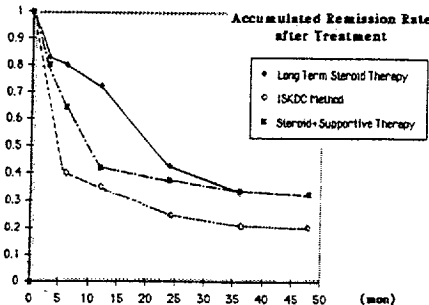
【結果】

1. 各群におけるinitial therapy の差

Long term steroid とISKDC 法および supportive therapy による積算寛解率の差を比較した。

Long term steroid therapy で治療期間の延長した分だけ寛解期がのびているが、3 年後の累積度数でも、ISKDC との差が10% 程度あり、初期の再燃を抑制すれば、累積寛解率は増大すると考えられた。

Chart Remission Rate



supportive therapy を併用した場合も同様のpattenがみられるが、この差が薬を併用した場合の他の要因、プラセボ効果も考慮する必要があり、解釈には注意を要する。

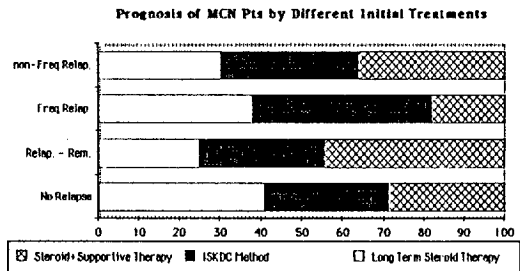
2. 各治療群における予後の相違

初期治療における各群の治療の相違によってその後、5年間以上の観察期間でどのような変化をもたらしたかを検討した。寛解持続群、再燃はおこしたが結局寛解に達しているもの、頻回再燃例、頻回再燃ではないが再燃をみて3年以上の寛解に到っていないものの4群にわけて観察した。その結果、初回寛解率は、steroid長期療法が41.2%とすぐれていたが、頻回再燃率も高く、問題を残している。再燃をみて3年以上の寛解を持続しえない群における割合は三者の治療方法で差は認められなかった。再燃後、寛解へ移行した例の割合では、supportive therapy が45%とすぐれている。

3. 頻回再燃例におけるsupportive therapy の意義

Frequent relapser 31例について211日の治療を行った。steroid 剤を使用した場合、その蛋白消失率は93%~100%と高いが、この治療を契機に寛解となったものは7.5~15%にしかすぎず、逆にnon-steroid therapy であるAPA 剤onlyこれにcyclophosphamideを加えた場合、蛋白尿が消失すれば、寛解維持期間は長く、2年以上寛解に達してい

Chart MCR & Initial Tx



る率が高い。(約60%) このことよりsteroid剤の使用がfrequent relapserにとっては両刃の刃であり、蛋白尿を消失させると同時に、副腎皮質機能を低下させ、次のrelapserに対する抵抗性を失わせている可能性を考慮すべきである。

4. Rapid ACTH負荷試験における異常者数の割合

治療終了、1週間後におけるrapid ACTH負荷試験を行い、その異常の率を検討した。予想された通り長期ステロイド剤投与方式は80%以上の患児において反応の異常(cortisol値で $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の場合には4倍または $20\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の反応、 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の場合には4倍以上の反応を示したものを正常反応とした。)を認めた。alterantive day therapy終了後の国際投与方式では約半数であったが、抗血小板凝集抑制剤+methyl prednisoloneの組み合わせでは10~20%と低く、これは主としてmethyl prednisoloneの短期的作用効果と投与方式(朝1回投与)によるものと考えられる。この投与方式はfrequent relapserの副腎皮質ステロイド抑制作用を軽減する上で効果的である可能性を示唆する。

5. 抗血小板凝集剤の効果

抗血小板剤のネフローゼに対する効果はmildなものであり、蛋白尿が大量に出現してからでは効果はない。したがってその効果

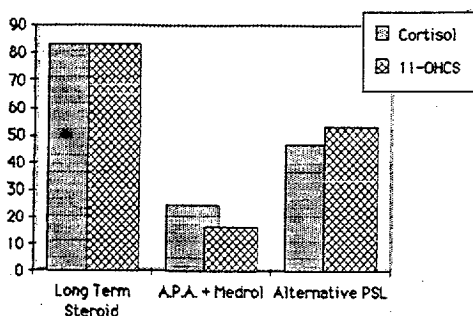
を期待しうるのはfrequent relapserなどに対して予防投薬をしておき、その進展が防止されるか否か、検査値に変化がみられるか否かを検討することが効果を判定する上では有効である。27例のfrequent relapserについて、drugの投与なしで1週間様子をみるCourseと血小板凝集抑制剤を1週間投与した後の検査とを比較した。その結果は、T-prot, 尿蛋白では有意差は認められないがFE Na, TXB_2 / $6\text{KtPGF1}\alpha$ では、有意差を認め($P < 0.01$)抗浮腫作用を有すると考えられた。

【考察】

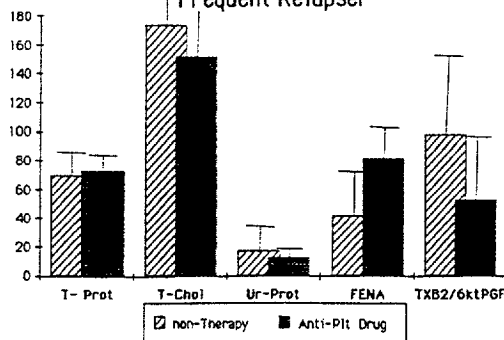
Lipoid Nephrosisは予後良好の疾患であり、長期的には70~80%は完解寛解治癒となり、15年後には、ほぼ100%が完全寛解に達する。したがってネフローゼの初期治療では、mon-relapserの率をいかにして上昇させるかが重要である。またステロイド剤に反応した後、生ずるfrequent relapserの率は20~40%といわれており、これをいかに離脱させるかが重要な課題である。診断後6カ月以内の再燃回数が3回以下と3回以上では、その後の再燃回数に大きな相違のあることより、初期治療を念入りに行うことが試みられ、長期steroid剤投与方式がその変形はあるにせよ種々の施設で試みられている。たしかに長期steroid療法剤は、10%程度ISKDC方式よりも寛解治癒率が高いが、同

Chart ACTH Test

The Ratio of Abnormal Response to Rapid ACTH Test



The Effects of Anti. Plt. Aggl. Drugs On Frequent Relapser



時に rapid ACTH tolerance test でみる限り、副腎皮質の抑制は強く、また頻回再燃移行患者率も多い。このような点および副作用が少いため、supportive therapyは頻回再燃例に試みられているが、その効果については今だに十分明らかとはされていない上、効果の基準となるパラメーター検査値にすらついても明確ではない。frequent relapserに使用し、抗浮腫効果がFENaなどの値より明らかとなり、かつ、抗蛋白尿効果は余り期待できないものの、一部のものは単純で寛解導入でき、steroid を使用しない治療方法として、cyclophosphamideと併用することによりfrequent relapserからの離脱をはかることが可能である。frequent relapserの成因については必ずしも明確ではないが、一部の要因としてsteroid 剤投与による副腎皮質ホルモン分泌抑制効果がストレスに対する抵抗性を弱め次の再燃をひきおこす粗地となることは十分考えられる。したがって、non-steroid therapyはfrequent relapserから離脱させるための治療としては理想的といえる。cyclophamide も chlorambucilも副作用の問題の他に、抗蛋白尿効果が弱く、steroid剤と併用せねばならない場合が多いが、抗血小凝集抑制剤との併用によって、浮腫を抑制し、蛋白尿を抑制するまでの時間をかせぎ、寛解導入することが出来る。このような治療方式で蛋白尿を消すことが出来た例については、寛解期間2年以上の率が高く、治療方法として有効性が期待される。

今回、三者の治療方法を比較し、supportive therapyは、症状改善に役立つものの本質的に病気を治癒、寛解させる力は弱いと考えられた。しかし、他の薬剤と併用し、non-steroid therapy を施行することにより、frequent relapser からの離脱をはかることが出来る例も多く、今後、方式の確立によって期待しうる治療方法と考えられた。

北川照男 小児ネフローゼ症候群
臨床腎臓病学セミナー
ネフローゼ症候群

(武内重五郎 編)

P 43-113 南江堂 東京 1978

吉本賢良, 大部敬三, 木下昇平ほか: 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する cyclophosphamide と chlorambucil の効果比較
小児科 26 1827. 1985

Chesuey R.W. Novello A.C. :
Forms of Nephrotic syndrome more likely to progress to renal impairment.
pediat. clin. North. Amer. 34
609~638 1987

Feehally, J., Beattice T.J. Brenchley
PEC et al : modulation of cellular immune function by cyclophosphamide
in children with minimal change nephropathy
N. Engl. J. Med. 310: 415 1984



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



supportive therapy はその副作用が少ないということの利点のために広く用いられているが、その効果については必ずしも明らかではない。今回, retrospective な調査であった, 長期ステロイド療法と ISKDC 法に加え, supportive therapy の結果を加えその結果について報告する。とくに supportive therapy の frequent relapser の効果に関しては, その効果を同一症例で crossover 検討した。その結果 frequent relapser からの離脱に関しては, steroid 単独よりも効果がみられたのでこの点に関して検討した。