

# 小児期特発性ネフローゼ症候群の副腎皮質ステロイド療法・近接効果と血中動態

## 小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究 ステロイド剤抵抗性ネフローゼ症候群に関する研究

門脇純一, 星井桜子, 山口衛, 高田昌彦<sup>※</sup>, 山端一宝<sup>※</sup>, 高崎雅彦<sup>※</sup>

I ス剤の近接効果を蛋白尿の消失に要する日数で見ると, ISKDCの推奨するネ症の初期治療量プレドニゾロン  $60\text{mg}/\text{m}^2$  bsa より少量の  $40\text{mg}/\text{m}^2$  で, ほぼ同様の成績が得られた。

II 1)ネ症のス剤血中濃度の推移は健常児に比べ個体差が大きく, 活動期では寛解期より最高血中濃度, AUCの低下傾向がうかがわれた。2)活動期に経口投与量の  $2/3$  量以下を静注することで, 経口投与とほぼ同じ近接効果を得ることができた。

nephrotic syndrome, glucocorticoid treatment, pharmacokinetics

### 序言

特発性ネフローゼ症候群(ネ症)に対する薬剤療法のなかで, 副腎皮質ステロイド(ス剤)による治療は最も重要な役割を持っている。ス剤の治療に関しては, その投与量, 投与経路などを中心に検討したものは余り目につかず, 過去の報告は主に反応の有無, 遠隔効果における再発抑制になされてきた感がある。私共はス剤の投与量と投与経路などの点につき興味を持ち, 一部血中濃度を測定していくつかの知見を得たのでここに報告する。

### 対象・方法

小児期に発症した特発性ネ症で, ス剤感受性者を対象とした。近接効果としてス剤使用後の蛋白尿消失時間を指標とした。

ス剤血中濃度はRose & Jusko変法<sup>1)</sup>に準拠し, 高速液体クロマトグラフィにて測定した。再発はISKDCの基準<sup>2)</sup>に従い, 再発時の検体採取は再発後5日以内に, 寛解期の検体採取は蛋白尿消失して3週以上経過したものについて行なった。

### 結果

再発時に使用プレドニゾロン量と蛋白尿消

失に要した日数の関係を示したのが図1である(273件)。プレドニゾロン  $40\text{mg}/\text{m}^2$  bsa 以上で, その量以下より日数が減少していた。この傾向は男女差がなく観察された(図2)。年齢を4歳以下, 5~9歳, 10歳以上の3群に分け観察すると男女共5~9歳群の日数が最も少なく(男n:83,  $7.6 \pm 2.7$ , 女n:21,  $8.6 \pm 3.8$ ), 10歳以上で最も多い(男n:68,  $8.4 \pm 3.4$ , 女n:33,  $9.4 \pm 3.3$ )傾向があった。

初発時における同じような観察を行なったのが, 図3である。この群のス剤使用量は多くはISKDCに準拠しプレドニゾロン  $60\text{mg}/\text{m}^2$  であった。年齢5~9歳群が最もよい反応を示し, 10歳以上では反応が他の群より悪く, 延長する傾向がみられた。

再発を3回以上くり返した同一患児が再発毎に蛋白尿消失日数に差があるかを検討したのが表1である。日数差が3日以内と余り大きな違いがないのが37%, 約4割となった。しかし, 再発間で7日以上大きな違いのあるものも約  $1/3$  に存在した。

健康な小児に経口的にプレドニゾロン  $20\sim 40\text{mg}/\text{m}^2$  を投与した時の血中濃度を図4に示した。1~1.5時間に最高血中濃度を持ち, 個

国立療養所西札幌病院

Junichi Kadowaki, Sakurako Hoshii, Mamoru Yamaguchi,  
Masahiko Takada<sup>※</sup> Ippo Yamahata<sup>※</sup> Masahiko Takasaki<sup>※</sup>  
Dept. of Pediatrics National Nishi-Sapporo Hospital  
Dept. of pharmacology Higashi-Nihon gakuken University<sup>※</sup>

体差の少ない推移がみられる。図5はメチルプレドニゾンソディウムサクシネート (MPSS) 静注とメチルプレドニゾン (MP) の経口投与の血中濃度の推移を示した (活動期)。投与量は静注が経口の $1/2$ から $2/3$ であった。

血中濃度の推移は予想通り、静注群では1例外を除き静注直後に最高血中濃度を有していたが、経口では個体差が大きく、5時間後にピークを持つものまでであった。ただ予想外であったのは最高血中濃度とAUCで、投与量は少ないにしても静注群で低かった。

MPSSやプレドニゾンソディウムサクシネート (PSS) を静注してその近接効果をみた概略を表1として示した。MPSSの大量衝激療法は平均して蛋白尿消失に要した日数は少ないが、2例を除いて他は6~11日と経口投与とほぼ同じ反応を示した。

種々の病期：活動期、寛解期における、異なる投与方法：静注、経口で投与量と血中濃度、AUC (Area Under Concentration Curve) の相関をみたのが表2である。健常対照児と寛解期にあるMP経口投与と患児が最も高い相関が得られた。これに対しプレドニゾン経口投与は活動期も寛解期も相関は低かった。

#### 考察・まとめ

ス剤の近接効果の指標を蛋白尿消失に要する日数として観察した。プレドニゾン $40\text{mg}/\text{m}^2$ 以上で、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 未満のものより蛋白尿消失に要する日数は少なくなっていた。

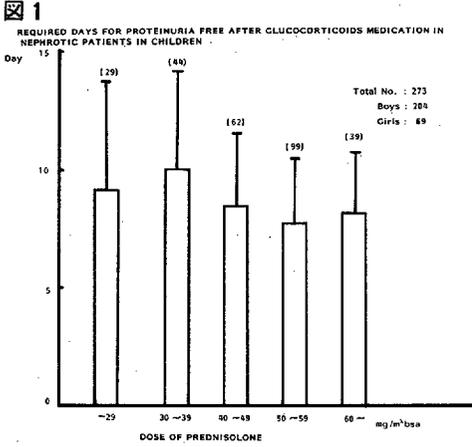
ISKDCではネ症の初期治療量としてプレドニゾン $60\text{mg}/\text{m}^2$ を推奨している。私共の成績では $40\text{mg}/\text{m}^2$ 以上では量が多くてもほぼ同じ結果を示したことから、蛋白尿消失を治療目標とする限りでは $40\text{mg}/\text{m}^2$ 程度でよいのではないかと考えており、今後検討する価値がある。年齢との関係では、10歳以上で10歳未満より蛋白尿消失に要する日数が多い傾向が観察された。

3回以上再発をくり返した同一患児につき、各々の再発毎に蛋白尿の消失日数に違いがあるかを検討してみた。日数差が3日以内と近似した反応態度を示すのが約4割あるのに対し、7日以上の日数差を有するのは $1/3$ に存在した。これらの成績は再発時に経過を予測する際に参考となる。

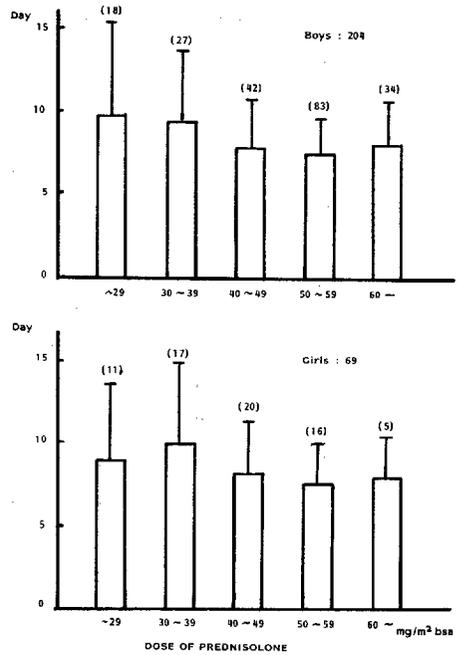
種々の病期にス剤の経口と静注による投与を行ない、その血中濃度、推移とAUCを観察した。健康対照児の血中濃度の推移と最高血中濃度に達する時間は個体差は少ないのに対し、ネ症患児は個体差が大で、特に活動期に著明であった。ス剤投与量と最高血中濃度、AUCとの相関は健常児と、ネ症にMP、MPSSを投与した時に高かった。それ故、プレドニゾンでよい結果が得られない時にはMPでよりよい効果が得られるかもしれない。全般的にみて静注の方が経口より個体差が少なく、投与量の相関も高く、投与量を若干少なくしても、経口投与とほぼ同じような近接効果が得られることが多い。従って急性期、特に消化器症状を有する患児に対し静注は試みられてよい治療法と考えた。

#### 参考文献

- 1) Rose, J. Z., Jusko, W. J. : Corticosteroid analysis in biological fluids by high performance liquid chromatography. J. Chromat., 162:273-280, 1979.
- 2) Abramowicz, M., Arneil, G. C., Barnett, H. L., Barron, B. A., Edelmann, Jr. C. M., Gordillo-P. G., Greifer, I., Hallman, N., Kobayashi, O. & Tiddens, H. A. : Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. Lancet ii:959-961, 1970.

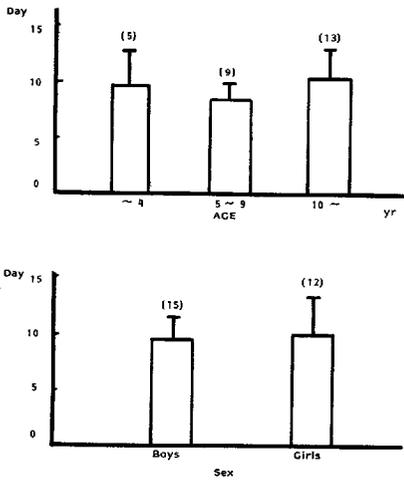


**2** REQUIRED DAYS FOR PROTEINURIA FREE AFTER GLUCOCORTICOID MEDICATION IN NEPHROTIC PATIENTS IN CHILDREN

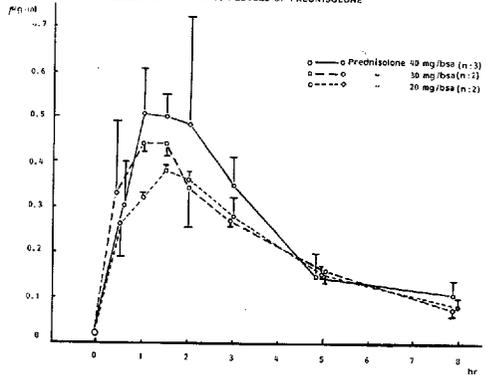


**3** REQUIRED DAYS FOR PROTEINURIA FREE AFTER GLUCOCORTICOID MEDICATION AT ONSET IN NEPHROTIC PATIENTS

Patient No. : 27 (Boys : 15, Girls : 12)  
Mean ± 1 S D (day) : 9.3 ± 2.6



**4** SERUM CONCENTRATION LEVELS OF PREDNISOLONE



5

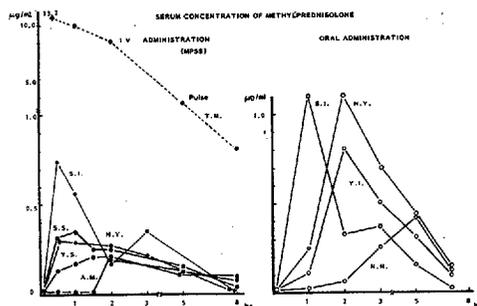


表 1 DAYS REQUIRED TO PROTEINURIA FREE AFTER I.V.I. OF GLUCOCORTICIDS

	Patient	Sex	Age	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Days required proteinuria free
Prednisolone acetate	T.K.	M	10	51	6
	A.H.	M	14	25	6
	Y.K.	M	15	26	10
	Y.S.	F	16	28	17*
	A.M.	M	17	24	8
Methylprednisolone sodium succinate	A.M.	M	9	23	7
	Y.S.	F	15	26	7
	S.S.	F	16	20	7
	A.M.	M	17	24	7
	S.U.	M	4	450**	9
	A.K.	M	10	762**	4
	H.W.	M	17	590**	7
	M.A.	M	9	30	6
	N.Y.	F	12	31	9
	S.I.	F	14	27	23

\*\* Pulse therapy

表 2 CORRELATION COEFFICIENT BETWEEN ADMINISTERED DOSE AND SERUM PEAK CONCENTRATION AND A U C

Drug	Patient no.	Administered route	Clinical state	Correlation coefficient Peak concentration	A U C
Prednisolone	9	oral	active	0.03	0.21
	7	oral	remission	0.38	0.08
	7	oral	healthy controls	0.67	0.88
Prednisolone Sod.Succi.	3	i v	active	0.58	0.42
Methylprednisolone	4	oral	remission	0.95	0.68
Methylpred.Sod.Succ.	7	i v	active	0.56	0.61



## 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



ス剤の近接効果を蛋白尿の消失に要する日数で見ると、ISKDC の推奨するネ症の初期治療量プレドニゾロン  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ bsa}$  より少量の  $40 \text{ mg/m}^2$  で、ほぼ同様の成績が得られた。

1)ネ症のス剤血中濃度の推移は健常児に比べ個体差が大きく、活動期では寛解期より最高血中濃度、AUC の低下傾向がうかがわれた。2)活動期に経口投与量の  $2/3$  量以下を静注することで、経口投与とほぼ同じ近接効果を得ることができた。