

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告 (0.5単位 1カリキュラムコード)

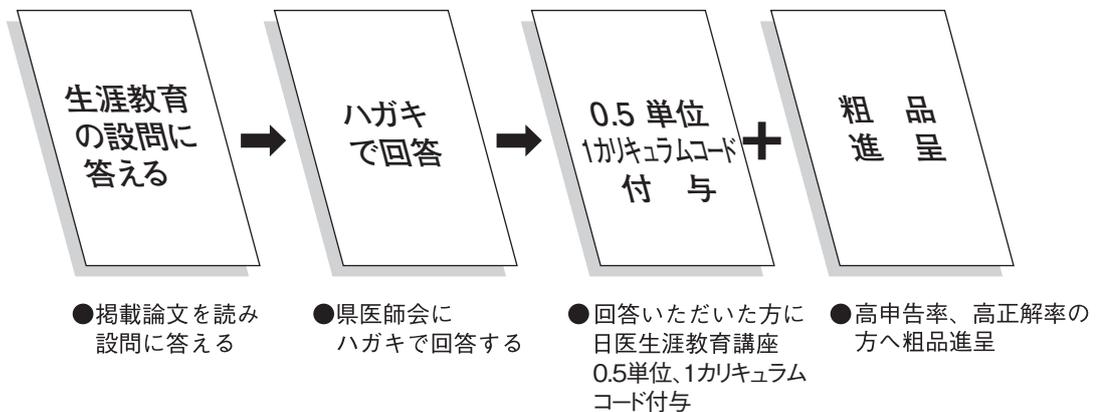
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

これまで、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方には日医生涯教育講座5単位を付与いたしておりましたが、この度、平成22年度より、日本医師会生涯教育制度が改正されたことに伴い、6割（5問中3問）以上正解した方に0.5単位、1カリキュラムコードを付与することに致しました。

つきましては、会員の先生方の一層のご理解をいただき、今後ともハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多く、正解率が高い会員につきましては、年に1回粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、成績により選出いたしますので予めご了承ください。

広報委員会



# 小児ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法

琉球大学医学部病態解析医科学講座育成分野（小児科） 比嘉 睦

## 【要旨】

小児ネフローゼ症候群（NS）の約90%は原因の不明な特発性NSである。初発時治療として現在でも第1選択薬のステロイド薬（プレドニゾロン：PSL）の使用で約80%が寛解に至るが、その内80%が再発する。また、いったん寛解した症例のうち35～40%が頻回再発型NSに移行することから、ステロイド薬の長期使用による副作用が発現しやすい。ステロイド離脱や長期寛解維持を目的とし、様々な免疫抑制薬の使用が必要となるが、その適応や選択には薬剤の作用機序、副作用について十分な理解が必要である。

本稿では、当科で経過観察中の小児NS患者背景をもとに、免疫抑制薬の使用状況及び、長期管理における問題点について報告する。

## 【はじめに】

ネフローゼ症候群（NS）とは、何らかの原因で肝臓での蛋白合成能を上回る大量の蛋白が尿中に漏出することにより低蛋白血症、浮腫が出現する疾患群である。我が国では、新規発症例として年間約1,300人が小児慢性特定疾患治療研究事業に登録され、小児10万人に5人が発症すると推測される小児科領域では重要な疾患である。表1<sup>1)</sup>の定義を満たせば臨床的にNSと診断されるが、蛋白尿の出現する原因・時期によって特発性（約90%）、症候性（約10%）、先天性（<1%）に分類され、その原因疾患は表2に示したように多岐にわたる。治療において、小児特発性NSの約80%は第1選択薬であるステロイド薬で寛解に至るが、そのうち80%は再発を起し、さらにその半数が頻回再発型NSとなる。頻回再発型・ステロイド依存性NSでは、長期間のステロイド薬投与による成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症など種々の有害反応が出現するため、ステロイド薬からの離脱並びに同剤の減

量目的で免疫抑制薬が使用される。しかし、免疫抑制薬はその作用機序による副作用が必須であり、有効性と副作用のバランスを考えた使用方法が必要である。2005年5月、日本小児腎臓病学会より特発性NSに対する診療の支援及び治療法の統一を目的に“小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版”<sup>1)</sup>が作成された。本稿では自験例における免疫抑制剤の使用状況ならびに長期管理における問題点を、ガイドラインの概説を加えて報告する。

表1 ネフローゼ症候群の定義

＜定義＞

● **ネフローゼ症候群**

高度蛋白尿（夜間蓄尿で40 mg/hr/m<sup>2</sup>以上

+

低アルブミン血症（血清アルブミン2.5g/dl以下）

- ステロイド感受性ネフローゼ症候群  
プレドニゾロン連日投与により4週間以内に寛解に至るもの
- 頻回再発型ネフローゼ症候群  
初発時ステロイド治療により寛解した後6カ月以内に2回以上の再発、あるいは任意の12カ月間に4回以上再発する場合
- ステロイド依存性ネフローゼ症候群  
ステロイド治療中あるいはステロイド中止2週間以内に2回連続再発する場合
- ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群  
4週間のプレドニゾロン初期治療でも蛋白尿が消失せず血清アルブミン値が2.5g/dl以下の場合

● **再発**

寛解後、尿蛋白40mg/hr/m<sup>2</sup>以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白100mg/dl以上を3日間示すもの



表2 ネフローゼ症候群の分類

● 特発性ネフローゼ症候群
微小変異型ネフローゼ症候群
巣状分節性糸球体硬化症
膜性腎症
膜性増殖性腎炎
メサンギウム増殖性腎炎
● 症候性ネフローゼ症候群
紫斑病性腎炎
ループス腎炎
IgA腎症
溶血性尿毒症症候群
腎静脈血栓症
アルポート症候群、など
● 先天性ネフローゼ症候群
フィンランド型先天性ネフローゼ症候群
びまん性糸球体硬化症

**【小児特発性ネフローゼ症候群の初発時治療】**

表1の診断定義を満たし、症候性NSを疑わせる持続性血尿、高血圧、腎機能低下、低補体血症が認められない場合、また、生後12カ月以上で先天性NS症候群が疑われない場合は、確定診断目的の腎生検を施行せず、表3に示したステロイド薬 (PSL) 内服による初発時治療を開始する。しかし、いったん寛解した症例でも、35～40%と高率に頻回再発型NSやステロイド依存性NSに移行することから、ステロイド薬の長期使用による副作用が発現しやすい。PSL治療は、1960年代に国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) がPSL 2カ月投与の国際法を提唱し、標準的な治療法として国内外で広く行われてきた。しかし、国際法治療終了後2年以内に約60%が再発し、約40～50%が比較的短期間に再発を繰り返す頻回再発型や、ステロイド依存性NSに移行することから、再発予防を目的として様々な投与方法が提唱されてきた。我が国で小児難治性腎疾患治療研究班が実施した臨床試験では、国際法で治療された日本人患者 (340名) の頻回再発頻度は約20%と低く、長期投与方法 (20～30%) と比較しても遜色がなかった。また、長期投与方法によって、成長障害や骨粗鬆症などの重篤な薬物有害反応の頻度や重症度が国際法よりも増加しないというエビデンスが存在しないことから、2005年日本小児腎臓病学会が作成した小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版では、初発時治療として国際法が標準法として推奨されている (表3)。しかし、同学会が2005年に実施した初

発時治療調査では、初期投与量のプレドニゾロン60mg/m<sup>2</sup>/日、4週間投与にはコンセンサスが得られているが、その後の漸減法では国際法を実施している小児腎臓病専門医は約60%で、約40%は4～6カ月の長期漸減法を実施しており、必ずしも治療の均一化がはかられているとは言えない状況である。2007年9月より日本人ステロイド感受性NS患者において、国際法と長期漸減法について、有効性と安全性を検証し、再発と薬物有害反応の少ない初期治療法を確立するため、厚生労働省研究班による多施設共同試験が実施されており、その結果が待たれる。

表3 ステロイド感受性ネフローゼ症候群のステロイド治療指針

・ 初発時の治療
プレドニゾロン
(1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 分3 連日投与4週間 (最大80mg/日)
(2) 40mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.3mg/kg標準体重/日) 隔日朝1回投与4週間 (最大80mg/日)
ただし、(2)の減量方法にかんしては、主治医の裁量にゆだねられる部分が大い。
・ 再発時の治療
プレドニゾロン AまたはBを選択
(A) (1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 分3 尿蛋白消失確認後3日まで (最大80mg)
(2) 40mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.3mg/kg標準体重/日) 隔日朝1回投与4週間 (最大80mg/日)
(B) (1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 分3 連日尿蛋白消失確認後3日まで～4週間 (最大80mg/日)
(2) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2.0mg/kg標準体重/日) 隔日朝1回投与2週間 (最大80mg/日)
(3) 30mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.0mg/kg標準体重/日) 隔日朝1回投与2週間 (最大40mg/日)
(4) 15mg/m <sup>2</sup> /日 (約0.5mg/kg標準体重/日) 隔日朝1回投与2週間 (最大20mg/日)
ただし、(2)以下の減量方法に関しては、主治医の裁量にゆだねられる部分が大い。
長期漸減法も適宜選択する。
〈参考〉ISKDCによるステロイド投与方法 (標準法)
〈初発時のプレドニゾロン治療〉
(1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2mg/kg/日) 分3連日投与4週間 (最大80mg)
(2) 40mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.3mg/kg/日) 分1隔日投与あるいは3投4投4週間
〈再発時のプレドニゾロン治療〉
(1) 60mg/m <sup>2</sup> /日 (約2mg/kg/日) 分3連日投与尿蛋白消失確認後3日まで (最大80mg)
(2) 40mg/m <sup>2</sup> /日 (約1.3mg/kg/日) 分1隔日投与あるいは3投4投4週間

**【頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤療法】**

頻回再発型・ステロイド依存性NSでは、成長障害、肥満、糖尿病、白内障、緑内障、高血圧、骨粗鬆症などの種々のステロイド剤の副作用が出現するためステロイド薬からの離脱並びに同剤の減量の目的で免疫抑制剤が用いられることが多い。治療ガイドラインではシクロスポリン・シクロフォスファミド・ミゾリピンの3剤が併記され (表4)、どれを選択するかは、その効果や副作用を考慮し、主治医や患者・家族の判断でなされる。

表4 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の免疫抑制剤治療

効果や副作用を考慮し、以下の3剤のいずれかを選択する
(1) シクロスポリン 3～6mg/kg標準体重/日 投与 血中濃度を測定しながら投与量を調節する
(2) シクロフォスファミド 2～3mg/kg標準体重/日 8～12週間投与
(3) ミゾリピン 4mg/kg標準体重/日 投与



### 〈シクロスポリン (CsA) 治療〉

CsAは頻回再発型・ステロイド依存性NSの約80%に有効で、大半の症例でステロイド治療からの離脱が可能であるが、投与中止後の寛解維持率が不良であることが問題となる<sup>2), 3)</sup>。また、CsAは慢性腎障害や神経毒性（白質脳症）などの重篤な副作用があり、注意が必要である。

CsA慢性腎障害は、尿検査や血液検査では診断不可能なため、腎生検での評価が必須となる。CsA慢性腎障害は細動脈病変と間質病変からなるが、細動脈病変はCsAを6カ月から1年間中止することで有意に改善し、間質病変も進行しないことが明らかとなっている<sup>4), 5)</sup>。また、中等量のCsA（トラフ値で100ng/ml程度）を投与した場合には、2年以上の長期投与が間質病変を引き起こすリスクファクターであることが明らかとなっている<sup>6)</sup>。

頻回再発型・ステロイド依存性NSの再発防止に有効かつ安全なCsA投与法を確立するために、小児難治性腎疾患治療研究会が前方視的比較研究を行った。その結果、投与後6カ月間はトラフ値80～100ng/mlとし、7ヶ月目からはトラフ値60～80ng/mlで18カ月間の24カ月間治療を行うと、約半数の症例はCsA投与中寛解を維持した。この投与法では約18%の症例で慢性腎毒性を呈したがその大半は回復可能と考えられる軽度の細動脈病変であり、有意な間質病変を呈した症例はなかった。この投与法はガイドラインでも記されており、再発防止効果に優れ有意な間質病変も引き起こさない有用な投与法とされている。

近年、移植領域においてトラフ値よりも投与2時間値（C2値）モニタリングが有用である可能性が指摘されているが、有用かつ安全なC2値が明らかではないため、現在進行中の厚生労働省研究班による多施設共同非盲検ランダム化試験の結果が待たれる。

### 〈シクロフォスファミド (CPM) 治療〉

CPMの頻回再発型NSに対する2～

3mg/kg/日、8週間投与の有用性はBarrattらの報告より明らかである<sup>7)</sup>。しかし、ステロイド依存性NSに対する有用性に関しては2mg/kg/日8週間では無効とされている。また2mg/kg/日12週では有効とする報告もあるが、無効とする報告もあり一定した見解は得られていない。副作用としては、白血球減少、性腺障害や催腫瘍性などが知られており、我が国では敬遠され気味である。累積投与量が300mg/kgを超えると高率に無精子症あるいは乏精子症をきたすので、特に思春期男児では慎重な投与が必要である。長期投与は副作用の点から推奨できず、ガイドラインでは累積投与量を200～300mg/kg以内となるように記されている。

### 〈ミゾリビン (MZR) 治療〉

MZRは日本で開発された代謝拮抗薬であり、小児MZR研究会によるdouble-blind, placebo-controlled, multicenter trialにより、頻回再発型・ステロイド依存性NSに対するMZR 4mg/kg/日48週間投与とプラセボ48週間投与が比較され、その有効性、安全性が検討された。その結果、登録症例全体では、MZR群とプラセボ群間で再発率に有意な差を認めなかったが、10歳以下の症例ではMZR群の再発率はプラセボ群に比して有意に低かった。しかし10歳以下の症例でもMZR治療開始1年後の寛解維持率は40%以下であり、再発抑制という点からは十分な効果は期待できない。一方、副作用としては高尿酸血症が認められたのみであり、その大半はMZRを中止や減量することなく継続投与が可能であった。従って、MZRはその有効性は低いが、副作用が非常に少ないという点では有用である。近年、MZRと同系統の代謝拮抗薬であるmycophenolate mofetil (MMF)がCsAと同等の再発抑制効果があるとの報告や、MZRの高用量投与（7～10mg/kg/日）が有意に再発回数を減少させたという報告<sup>8)</sup>があることから、高用量投与が有効である可能性があり、今後大規模な前方視的比較研究による検討が待たれる。



表5 ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群治療

プレドニゾロン:1mg/kg隔日朝1回投与に下記の治療を併用する

(1) シクロスポリン  
3~7mg/kg/dayのシクロスポリンを投与する。  
投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。  
トラフ値 100~150 ng/ml (3カ月)  
トラフ値 80~100ng/ml (3カ月~1年)  
トラフ値 60~ 80ng/ml (1年で以降)

(2) ステロイド大量静注療法  
メチルプレドニゾロン20~30mg/kg/回(最大1g)静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。ただし、メチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

※(1)または(2)または(1)+(2)併用の治療を選択する。  
※治療期間は6カ月~2年間とする。  
※寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に变化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

**【ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療】**

小児ステロイド抵抗性NSは発症後10年で30~40%が腎不全にいたる<sup>9)</sup>。組織学的には微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでも巣状分節性糸球体硬化症は予後不良で小児腎不全の原因の約20%を占める。最終腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合、明らかに長期予後は不良で、寛解率は低く高率に腎不全に移行するのに対し、最終腎生検所見が微小変化型やびまん性メサンギウム増殖の場合は免疫抑制剤への反応もよく予後良好である。このため腎生検所見によって治療法を変えるという考え方は妥当である。しかし、初回腎生検の結果と最終予後は相関しないという報告<sup>9)</sup>があること、またコクランレビューでも、腎生検所見による治療効果の有意な違いは証明できないとしており、今回のガイドラインにおいては病理組織別の治療方針を示すのは困難であると判断された。ガイドラインでは、最も権威のあるメタアナリシスとして知られるコクランレビューと日本小児腎臓病学会評議員からのアンケートの結果に配慮して、プレドニゾロン、シクロスポリン、メチルプレドニゾロン大量療法を含めた治療法が選択された(表5)。

**【当科における頻回再発型・ステロイド依存性・ステロイド抵抗性NS患者の背景】**

通常、小児特発性NS患者は一般総合病院にて初期治療を開始されることが殆どであり、ステロイド依存性・頻回再発型・ステロイド抵抗

表6 当科にて経験した小児特発性ネフローゼ症候群患者背景1

症例	性	発症年齢	観察期間	組織型	治療法	CsA投与期間	再発回数/年
1	M	10y9m	3y8m	MCNS	CsA+PSL	35m	3.81
2	M	3y0m	9y5m	MCNS	CsA+MZR+PSL	63m	1.54
3	M	12y2m	6y11m	MCNS	CsA+PSL	74m	2.89
4	M	2y11m	9y11m	MCNS	CsA+PSL	114m	1.91
5	F	5y9m	9y8m	MCNS	CsA+PSL	28m	2.17
6	F	5y5m	3y3m	MCNS	CsA	33m	2.15
7	M	2y5m	11y6m	MCNS	CPM→CsA+PSL	122m	1.91
8	F	11y3m	3y6m	—	MZR+PSL	—	2.28
9	M	5y7m	2y8m	MCNS	CsA	28m	1.12
10	M	3y5m	4y9m	—	MZR+PSL	—	2.94
11	M	1y11m	5y11m	—	PSL	—	1.85
12	M	2y4m	4y11m	MCNS	CsA	38m	1.42
13	F	4y2m	8y0m	MCNS	CsA	10m	2.40
14	M	5y9m	9y9m	—	CsA+PSL	1m	1.64
15	M	2y10m	5y4m	MCNS	CsA→MZR+PSL	36m	1.50
16	M	2y10m	8y10m	MCNS	CsA+PSL	98m	1.47
17	M	5y1m	10y4m	MPGN → FSGS	PSL+MTP+CsA	13m	—

性となった症例が小児腎臓病専門医のいる医療機関へ紹介される。当科では、表6に示すように現在17名の小児特発性NS患者(男児13名、女児4名)の治療を行っており、発症年齢は平均5.19歳(1歳11カ月~12歳2カ月)、平均観察期間は6.96年(2年8カ月~11年6カ月)であった。17例中14例が頻回再発・ステロイド依存性NSで3例がステロイド抵抗性NSであった。13例が腎生検にて組織診断がなされており、12例が微小変化型、ステロイド抵抗性NSの1例が巣状分節性糸球体硬化症であった。腎生検を施行していない4例については、保護者及び本人の腎生検にたいする不安が強いこと、またステロイド少量あるいはMZR併用にて比較的長期に寛解が維持できているため、腎生検を施行していない。治療法としては、17例中14例でCsAによる治療がなされており、内1例では治療経過中CPMの投与もなされていた。前述したようにCsAは長期投与による慢性腎障害の出現が問題となるため、投与開始後2~3年で減量中止としているが、減量中に再発する症例が多く、また中止後再発回数が増加するため、CsA依存性が高くなる。当科でのCsA投与期間は平均49.5カ月、最長122カ月、平均年間再発回数は2.05回であった。慢性腎障害の評価のため、追跡腎生検を2回施行した症例が2例、1回施行した症例が2例認められ、CsAによる明らかな腎障害は認められなかった。しかし今後も追跡腎生検が必要な症例が殆どである。また、CsAの血中濃度を



十分に保っていても再発し、ステロイド薬の併用が必要な症例が8例認められた。

表7 当科にて経験した小児特発性ネフローゼ症候群患者背景2

症例	CsA投与量 (mg/kg/day)	CsA血中濃度 C2(ng/ml)	透析腎生検 回数	眼圧上昇	(最終観察時) 身長cm(SD)	BMI	血圧
1	3.80	567	0	有	154.9(-1.35)	19.7	102/65
2	4.24	464	1	無	156.0(+0.64)	22.0	136/62
3	3.12	739	1	無	167.8(-0.51)	22.7	130/63
4	2.71	671	2	無	154.0(-0.08)	18.6	128/71
5	2.60	666	0	無	152.0(-1.01)	18.2	119/72
6	4.81	481	0	有	116.3(-2.10)	13.8	99/57
7	3.62	863	2	有	153.3(-1.13)	23.4	127/82
8	MZR	—	—	無	157.8(+0.16)	20.6	106/60
9	3.46	453	0	無	121.2(-1.01)	13.7	85/54
10	MZR	—	—	有	121.9(-0.81)	16.0	83/51
11	PSL	—	—	有	123.8(-0.18)	17.9	101/59
12	3.88	644	0	有	120.6(-0.09)	15.9	107/62
13	3.86	541	0	無	147.9(-0.40)	16.5	95/59
14	3.13	486	0	有	164.5(-0.69)	20.0	121/68
15	4.00	419	0	有	127.8(+0.30)	24.4	121/60
16	2.66	567	0	無	138.2(-1.15)	23.5	102/56
17	2.70	115(トラスゾ)	0	無	165.3(-0.50)	15.8	122/67

ステロイド剤による有害反応として、経過観察中、薬剤の投与が必要であった眼圧上昇が8例、-2SD以下の低身長が1例、BMI25以上の肥満は認められなかったが、BMI22~24の過体重症例は6例、高血圧が2例認められた(表7)。

ステロイド薬やCsAといった治療薬による副作用の問題以外にも、成長と発達の過程にある小児では、小児期特有の問題が存在する。

### 〈ノンコンプライアンスの問題〉

治療薬のノンコンプライアンスは特に思春期の患者で問題となる。ステロイド薬による満月様顔貌や痤疮、CsAによる多毛など、同年代の友人との外見の比較や異性からの評価を気にしやすい年代では、治療の自己中断により再発する場合があります、薬剤の重要性を家族及び患者本人に再確認させる必要がでてくる。

### 〈安静・運動制限の問題〉

学校生活をおくる上で問題となってくるのが、運動制限である。小児特発性NSに限らず、腎疾患において安静・運動制限は患児の精神的・肉体的副作用が大きいこと、その有効性が過去に証明されていないことから採用されるべき治療法ではないとされている。ただし、高血

圧や血管内溢水のあるような全身的に危険な時期は安静が必要で、抗凝固薬などを使用している場合も比較的安静が必要であるが、合併症の予防目的であり、長期間には行わない。

### 〈予防接種の問題〉

ステロイド薬や免疫抑制薬を服用している小児特発性NS患者には、歴史的にワクチンの接種がためられてきた時期がある。その理由として、①接種自体による当該感染症の発症の危惧、②ワクチン副反応による再発の危惧、③仮想のリスクを犯して接種しても、抗体獲得ができないのではないかという危惧といったいずれもエビデンスの乏しい不安要因による。日本腎臓病学会では学術委員会を中心に年余にわたる検討を重ね、2003年に腎疾患児に対する予防接種のあり方を、積極的な方向へと前進させた<sup>10)</sup>(表8)。

表8 腎疾患児に対する予防接種ガイドライン (2003年日本小児科学会)

接種してはならない者
・急性腎不全の者
・急性期、増悪期の者
・プレドニゾン投与量が2mg/kg/日以上
の者
① 副腎皮質ホルモン剤(プレドニゾン投与量が2mg/kg/日未満)および
②免疫抑制剤使用中または中止後6カ月以内の者は、接種後抗体価モニターと必要に応じた追加接種が必要である。
・その他、医師が不適当と求めた者

(日本小児腎臓病学会学術委員会よりの答申)

### 〈Carry overの問題〉

頻回再発型・ステロイド依存性NSに対する免疫抑制薬がCPMといったアルキル化薬が中心であった時代、小児期発症の特発性NSが成人期(18歳以上)へcarry overする割合は5.5%であったのに対し、CsAといったカルシニューリン阻害薬が頻用されるようになった近年ではcarry over率が14~42.2%と高率になっていると報告されている。ステロイド薬の副作用を危惧するあまり、早期にCsAによる治療を導入した結果、CsAの長期投与による慢性腎障害や薬剤耐性を惹起し、成人期移行例を増やしている可能性も考えられる。

**【まとめ】**

小児特発性NS患者、特にステロイド依存性・頻回再発型やステロイド抵抗性症例では長期の治療・経過観察が必要となるため、専門医への紹介が必要である。また、今後小児特発性NS患者をとりまく様々な問題を解決するには、CsAに代わる再発抑制効果を持ち、かつ副作用の少ない安全な治療法の開発が必要である。近年、難治性ネフローゼ症候群に対しB細胞性リンパ腫の治療薬である抗CD20モノクローナル抗体：リツキシマブの効果が報告され、平成20年秋より関東、関西の施設を中心に小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性・安全性を証明し、リツキシマブの適応を拡大することを目的とした医師主導治験が開始されており、その結果が待たれる。

**【参考文献】**

- 1) 吉川徳茂, 本田雅敬, 関根孝司, 他, 日本小児腎臓病学会学術委員会「小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会」: 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版. 日本小児科学会雑誌 109 : 1066-1075, 2005
- 2) Kitano Y, Yoshikawa N, Tanaka R, Nakamura H, Ninomiya M, Ito H : Cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4: 474-477, 1990
- 3) Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y, Ito H, Nakamura H : Long-term cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13 : 33-38, 1999
- 4) Iijima K, Hamahira K, Kobayashi A, Nakamura H, Yoshikawa N : Immunohistochemical analysis of rennin activity in chronic cyclosporine nephropathy in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11 : 2265-2271, 2000
- 5) Hamahira K, Iijima K, Tanaka R, Nakamura H, Yoshikawa N : Recovery from cyclosporine-associated arteriopathy in children nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 16 : 723-737, 2001
- 6) Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 61 : 1801-1805, 2002
- 7) Barratt TM, Soothill JF. Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood. *Lancet* 2 : 479-482, 1970
- 8) 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 他 : 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するミゾリピン高用量治療の再発抑制効果と安全性. *日本腎臓学会雑誌* 48 : 365-370, 2006
- 9) Niaudet P, Fuchshuber A, Gagnadoux MF, Habib R, Broyer M. Cyclosporine in the therapy of steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl.* 51 : S 85-90, 1997
- 10) 白髪宏司 : 腎疾患患者への予防接種. *小児内科*, 東京医学社, 東京, 2009, 221-223.

**Q** UESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（73.慢性疾患・複合疾患の管理）を付与いたします。

問題

小児特発性ネフローゼ症候群に関して次の1)～5)の設問に対し、○か×印でお答え下さい。

- 1) 初期治療の第一選択薬はステロイド薬（プレドニゾロン）である。
- 2) 小児特発性ネフローゼ症候群の約30～40%が頻回再発型となる。
- 3) 小児特発性ネフローゼ症候群患者は、ステロイド薬や免疫抑制薬にて加療中の予防接種は禁忌である。
- 4) シクロスポリンの長期投与は慢性腎障害を引き起こすリスクファクターである。
- 5) 成長と発達の過程にある小児期に最適な治療法は、再発抑制効果が高く、副作用のない安全な治療法である。

**C**ORRECT **A**NSWER!

8月号(Vol.46)  
の正解

脳脊髄液減少症

問題

脳脊髄液減少症に関して次の設問1～5に対し、○か×印でお答え下さい。

1. 外傷性頸部症候群と鑑別が困難である。
2. 脳槽脊髄液腔シンチは診断に有効である。
3. 治療はブラッドパッチを最初に行う。
4. 立位で増強し、臥位にて改善する頭痛は特異的である。
5. 診断には髄液圧の低下（60mmH<sub>2</sub>O以下）が必要である。

正解 1.× 2.× 3.× 4.○ 5.×

