

特発性ネフローゼ症候群

ステロイド投与法

JSKDC 04

(日本小児腎臓病臨床研究グループ)

解説

2015.7月更新

はじめに (小児特発性ネフローゼ症候群とは)

【病態】 腎臓の糸球体内で蛋白が血液から尿に漏れ出る状態
その結果として低蛋白血症と浮腫を認める。

【好発年齢】 2～6 歳の乳幼児

【病因】 細胞性免疫異常の関与など…明らかにされていない。
多くは光学顕微鏡所見で糸球体にほとんど変化がみられない
微小変化型を示す。

【疫学】 欧米では、1年間に小児10万人に 2人が発症
我が国では、1年間に小児 10 万人に 5 人

背景①

- ・プレドニゾン治療: 1960年代に国際小児腎臓病研究班 (International study of kidney disease in children; ISKDC) が標準的な治療法としてプレドニゾンの2ヶ月投与(国際法)を提唱。
- ・しかし, 治療中止後2年間でステロイド感受性患者の約60%が再発, 約40~50%が「頻回再発型」や「ステロイド依存性」に移行
- ・再発を繰り返すと長期にわたり大量のステロイド投与が必要
ステロイドの副作用が治療継続上の問題点
 - 頻回再発への移行を回避することが治療上の要点

背景②

- ・ISKDCが標準的な治療法としてプレドニゾロンの2ヶ月投与(国際法)を提唱して以降、プレドニゾロンの長期投与法が検討された。
- ・コクランレビューのメタアナリシス
初期治療のプレドニゾロン 3-7ヶ月の長期投与法は、ISKDCの国際法に比較して、1~2年後の再発リスクを減少する。
- ・海外では長期投与法が推奨される傾向にある。

これまでの試験の症例数は少なく、品質管理と長期有害事象の観察も不十分

→このメタアナリシスの結果を確認するための適切にデザインされた十分に有効なランダム化比較試験が必要

仮説

2か月投与(国際法)は6か月投与(長期投与法)の
有効性に劣らない



もしそうであれば、安全性、経済性、受診期間等を考慮し
2か月投与を標準投与とするべき

「小児ネフローゼ症候群治療の長き国際論争に結論」より引用

そこで…

**「2か月投与は6か月投与に対し劣らない」
を検証**

JSKDC 04

- JSKDC:

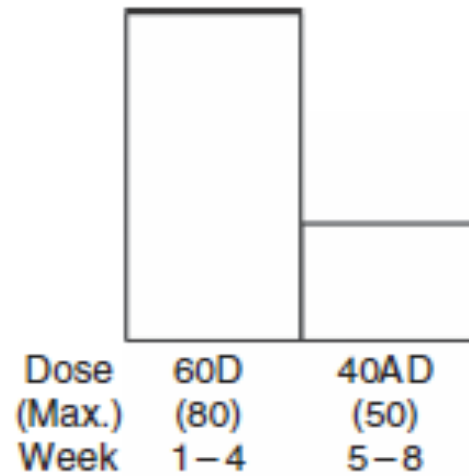
Japanese Study Group of Kidney Disease in Children

日本小児腎臓病臨床研究グループ

- 初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象とした
プレドニゾン国際法(2ヶ月投与)と
長期投与方法(6ヶ月投与)の有効性と安全性の
多施設共同オープンランダム化比較試験

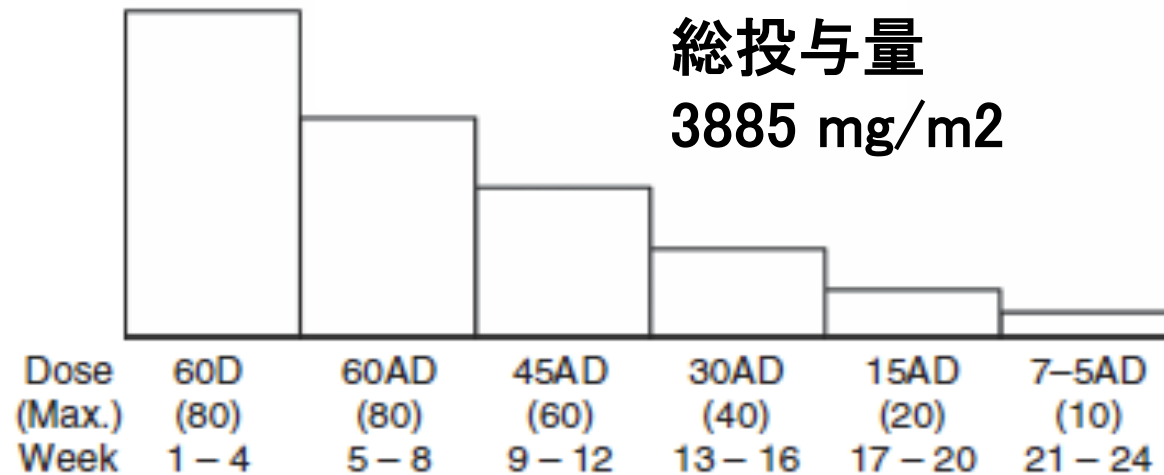
初回寛解導入

国際法
(2か月投与)



総投与量
2240 mg/m²

長期投与法
(6か月投与)



総投与量
3885 mg/m²

論文 (JSKDC 04の結果)

A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int. 2014 Jul 23.*

多施設共同無作為比較試験は、
小児ネフローゼ症候群への
初回プレドニゾン2か月治療は6か月治療に劣らないことを
示した。

目的

ステロイド感受性の初期治療の目的は、
頻回再発への移行を回避すること

- ・主要評価項目

頻回再発までの期間

(*プレドニゾロンの長期投与法は国際法に比較して、
治療1~2年後の再発リスクを減少するという

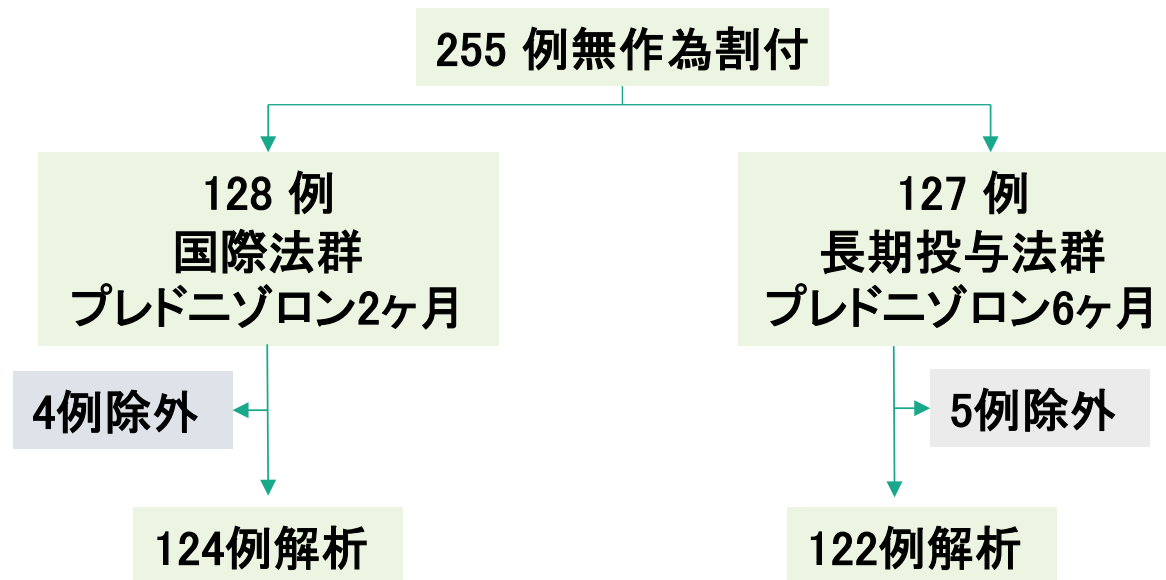
コクランレビューの報告を参考にし、エンドポイントを2年間)

- ・副次的評価項目

無再発期間, 再発回数(回/患者/観察期間), ステロイド総投与量,
有害事象発現割合

方法①

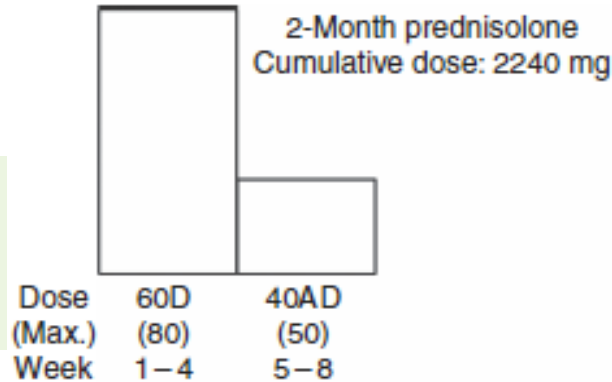
2007年9月～2011年1月にランダム化
最終患者の24か月介入が終了した時点で終了
90施設(61が一般病院、7が小児病院、22が大学病院)で255人



* 追跡調査:2年間の試験治療終了後又は試験治療中止後から試験期間終了まで
最長3年間。

方法②

128 例
国際法群
プレドニゾン2ヶ月



初回治療の総投与量

2か月群 2240mg/m²

6か月群 3885mg/m²

127 例
長期投与法群
プレドニゾン6ヶ月

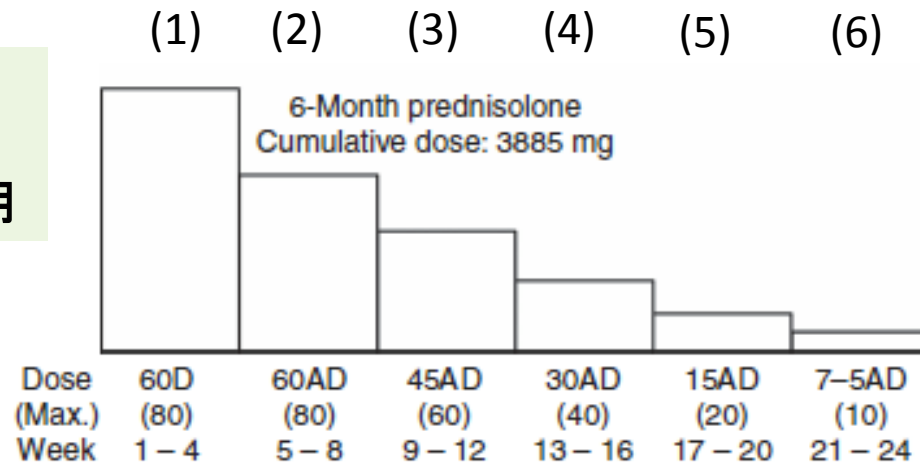
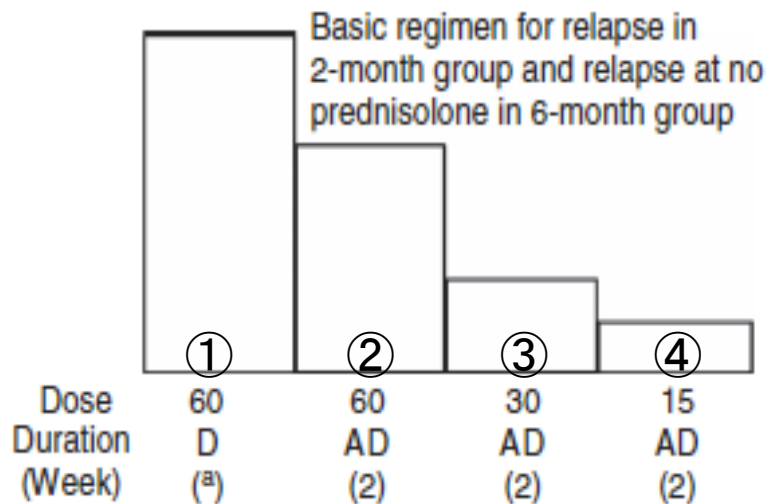


Figure 4 | Initial treatment regimens. Upper doses are in mg/m² per day. Maximum doses are in mg/day. D, daily; AD, alternate days.

方法③ 国際法

再発時の治療



- ① 60 mg/m²/日又は 2.0 mg/kg/日
分3 連日投与
試験紙法で尿蛋白陰性を
3日間連続して確認するまで
- ② 60 mg/ m²/回又は 2.0 mg/kg/回
隔日朝 1 回投与 2 週間
- ③ 30 mg/ m²/回又は 1.0 mg/kg/回
隔日朝 1 回投与 2 週間
- ④ 15 mg/ m²/回又は 0.5 mg/kg/回
隔日朝 1 回投与 2 週間終了

方法③ 長期投与法(6ヶ月法)

- I、プレドニゾン 60 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合
国際法群の再発時治療投与法①を行い、長期投与法群の初期治療投与法(2)～(6)を行う
- II、プレドニゾン 45 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合
国際法群の再発時治療投与法①②を行い、長期投与法群の初期治療投与法(3)～(6)を行う
- III、プレドニゾン 30 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合
国際法群の再発時治療投与法①②を行い、長期投与法群の初期治療投与法(4)～(6)を行う
- IV、プレドニゾン 15 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合
国際法群の再発時治療投与法①②③を行い、長期投与法群の初期治療投与法(5)(6)を行う
- V、プレドニゾン 7.5 mg/m²/日 隔日朝 1 回投与中に再発した場合
国際法群の再発時治療投与法①②③④を行い、長期投与法群の初期治療投与法(6)を行う
- VI、プレドニゾン 6ヶ月治療終了後に再発した場合
国際法群の再発時治療を行う

結果①

〈主要評価項目〉 初回治療から頻回再発(FRNS)までの期間

2か月群は54件

(46例がFRNSで定義1*が28例、定義2**が18例、
免疫抑制剤管理が8例)

6か月群では58件

(45例がFRNSで定義1*が23例、定義2**が22例、
免疫抑制剤管理が13例)

*定義1: 初回寛解から6ヶ月以内に2回再発

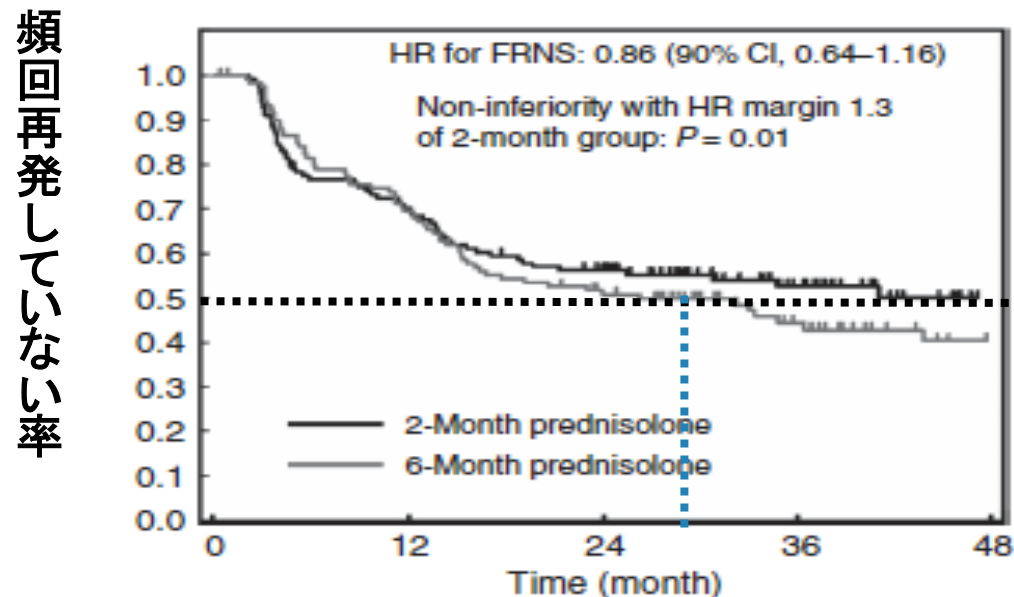
**定義2: 任意の12ヶ月の間に4回再発、

初回治療での減量中の再発も含まれるが自然寛解は除く。

免疫抑制剤管理: ステロイド抵抗性や依存性の再発のため

結果①'

主要評価項目：頻回再発までの期間



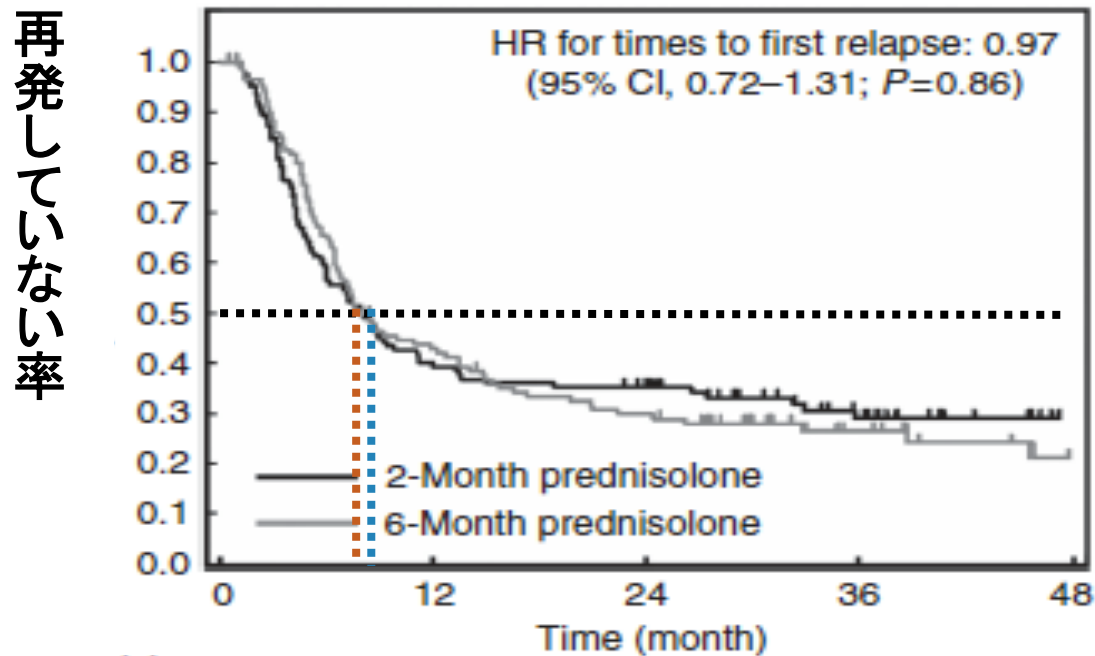
50%無頻回再発期間: 未達 vs. 799 日

The hazard ratio (HR): 0.86 (90% CI, 0.64-1.16)

国際法(2か月投与)が長期投与法(6ヶ月投与)に劣らない事が
検証された (HR margin: 1.3, $P = 0.01$)

結果②

副次評価項目:再発までの期間



50%無再発期間:

242 日 vs. 243 日

The hazard ratio 0.97, (95%CI:0.72-1.31; $P =0.86$)

結果②'

・年間一人当たりの再発回数

2か月群が 1.25、6か月群が1.33

(比は0.94 95%信頼区間 0.71-1.22; P=0.65)

・2年間のプレドニゾロンの積算量 (mg/m²/2年)

4621.9 (2191.3-7472.5) 対 6484.8 (3701.0-9577.9) P<0.001

2か月群が有意に6か月群より少ない

*再発回数: 2年間の試験期間中に起きた再発回数を総観察人年で割って算出

**総ステロイド投与量: 単位はmg/m²/人で2年間の総量

・2か月群124例、6か月群122例のすべての症例を観察したもの

結果②”

副作用

- ・有害事象の頻度や重症度は両群ともに同じ。
- ・多くの有害事象は一過性で初回治療や再発治療時に出現。
- ・ステロイド依存性は、有害事象の発生に大きな影響はなかった。

Discussion&Limitation

<Discussion>

定義の影響で、ステロイド依存性ネフローゼ症候群(SDNS)は6ヶ月のレジメンでより頻繁に発生すると予測された

← プライマリーエンドポイントをSDNSではなく頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)にした一つの理由。

実際、SDNSとなるまでの期間はISKDC群で著明に長かった(データなし)

<Limitation>

オープンラベルのデザインのため先入観のバイアスがあるかも

他の研究と比較して再発頻度が高い
(再発定義が尿蛋白2+かそれ以上なので)

要旨

- 初回寛解導入をISKDC法(2か月法)にする事が長期漸減法(6か月法)に比べ頻回再発(FRNS)に対して非劣性である事を証明した。
- 長期漸減法(6か月法)でもISKDC法(2か月法)でも頻回再発(FRNS)までの期間は変わらない。
- 長期漸減法(6か月法)の方がISKDC法(2か月法)と比べて総ステロイド量が多い。