

ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群に対する シクロスポリンとミゾリビン併用療法の安全性・有効性についての検討

大森 教雄¹・平本 龍吾¹・山村 智彦¹・松本 真輔¹・江口 広宣¹・秋草文四郎²

(受付日：平成 26 年 7 月 8 日 採用日：平成 26 年 12 月 1 日)

要 旨

ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群 (FR-SDNS) におけるシクロスポリン (CsA) とミゾリビン (MZR) の併用療法の安全性・有効性について後方視的検討を行ったので報告する。FR-SDNS に対して CsA・MZR 併用療法を行った 20 症例を対象とした。有害事象は軽度の高尿酸血症 1 例のみであった。有効性に対する検討では 20 例中 CsA 単独期間, CsA・MZR 併用療法期間がそれぞれ半年以上の 9 症例を対象とし総プレドニゾロン (PSL) 投与量, 再発回数について前後比較検討した。総 PSL 投与量は併用前 0.37 ± 0.28 mg/kg/day から 0.15 ± 0.15 mg/kg/day へ ($p=0.016$), 再発回数は併用前 1.7 ± 0.9 回/6 か月から 0.8 ± 0.7 回/6 か月 ($p<0.01$) といずれも有意に減少した。CsA 投与下でも再発を繰り返す症例に対して MZR 併用療法は試みてもよい治療法だと考えられた。

序 言

シクロスポリン (CsA) はステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群 (FR-SDNS) に対する第一選択薬として利用されているが, 2 年以上の継続で慢性腎毒性のリスクが高くなるため長期投与は避けるべきである。CsA 投与にても再発を繰り返す症例に対しての免疫抑制薬の選択については一定の見解が得られていない。一方, ミゾリビン (MZR) は他の免疫抑制薬と比較して副作用が少なく, 長期投与が可能である。そのため, CsA 単独で再発を繰り返す症例に対して MZR を併用することもあるが, CsA・MZR 併用療法についての報告はほとんどな

い。今回, FR-SDNS に対する CsA・MZR 併用療法の安全性・有効性について検討したので報告する。

対象・方法

2007 年 1 月から 2013 年 12 月の 7 年間に当科にて加療した小児期発症のネフローゼ症候群 79 症例のうち CsA・MZR 併用療法を行った FR-SDNS 20 症例を対象とし, 以下について診療録を基に後方視的に検討した。

- 1) 安全性: CsA・MZR 併用療法を行った全症例の併用療法期間中に白血球減少等の骨髄抑制, 肝機能障害の有無, 新たな消化器症状の出現の有無, さらに感染症罹患の有無について診療録を用いて後方視的に検討した。また, MZR 併用療法の CsA 腎症の進展に対する影響を検討するため, 併用前後での BUN, 血清 Cr, 尿中 NAG, 尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン, eGFR (五次式) についても検討した。
- 2) 有効性: 上記症例の中から CsA・MZR 併用療法の開始前に CsA 単独期間が半年間以上の症例に対して前後半年間でのプレドニゾロン (PSL) の総投与量, 再発回数について比較検討した。統計には対応のある 2 群の平均値に差があるかを検討するため, paired t-test ならびに Wilcoxon signed-ranks test を用い, $p<0.05$ を有意とした。

当科ではステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) に対する免疫抑制薬の選択として CsA 開始後も再発を繰り返す重篤な SDNS に対してステロイドの節約及び再発をコントロールする目的で, MZR を追加併用している。7 年前の当初はご家族にインフォームドコンセントを行った上で CsA, MZR, シクロフォスファミド

¹ 松戸市立病院小児医療センター小児科
(〒271-8511 千葉県松戸市上本郷 4005 番地)

² 松戸市立病院病理診断科

Key words: ミゾリビン / シクロスポリン / ネフローゼ症候群 / 併用療法 / ステロイド依存性

表1 患者背景

| | 性別 | 初発時年齢 | 併用開始時年齢 | 組織 | 以前の治療 |
|---|----|-------|---------|------|----------------|
| ① | 男 | 2 | 6 | MCNS | なし |
| ② | 女 | 15 | 15 | MCNS | なし |
| ③ | 女 | 16 | 16 | MCNS | なし |
| ④ | 女 | 8 | 8 | MCNS | なし |
| ⑤ | 女 | 11 | 16 | MCNS | CsA①, MZR, MMF |
| ⑥ | 男 | 5 | 6 | MCNS | CPM |
| ⑦ | 男 | 8 | 17 | MCNS | CsA②, MZR |
| ⑧ | 男 | 6 | 17 | MCNS | CsA①, Rit |
| ⑨ | 男 | 4 | 8 | MCNS | CsA①, MZR |
| ⑩ | 男 | 7 | 8 | MCNS | なし |
| ⑪ | 女 | 8 | 8 | MCNS | なし |
| ⑫ | 男 | 4 | 7 | MCNS | CPM |
| ⑬ | 男 | 2 | 9 | MCNS | CsA①, CPM, MZR |
| ⑭ | 男 | 6 | 7 | MCNS | なし |
| ⑮ | 男 | 12 | 12 | MCNS | なし |
| ⑯ | 男 | 7 | 10 | MCNS | なし |
| ⑰ | 女 | 4 | 13 | MCNS | CsA①, MZR |
| ⑱ | 男 | 10 | 11 | MCNS | なし |
| ⑲ | 男 | 8 | 10 | MCNS | なし |
| ⑳ | 男 | 15 | 16 | MCNS | なし |

MCNS：微小変異型，CsA：シクロスポリン，CPM：シクロフォスファミド，MZR：ミゾリピン，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，Rit：リツキシマブ，CsA①，②：CsA投与①クール，②クール終了(1クールは2～3年間)

(CPM)から選択し3剤を単独で試みた上で再発コントロールが不良な症例に対してCsAとMZRの併用療法を行っていた。しかし、近年は初回でCsAを選択した群においては、CsA開始後も再発を繰り返す症例では早期からMZRの併用を追加している。

CsA療法についてはCsA投与開始前に全例腎生検を行い2.5～5.0 mg/kg/dayで開始しトランプ値は60～100 ng/mlで調節した。

当科では尿蛋白3+が3日以上持続した際にNS再発と定義し、PSL 2.0 mg/kg/day連日投与(最大60 mg)から開始し、尿蛋白陰性3日間を確認後から2週間ごとに2.0 mg/kg/day隔日、(1.5 mg/kg/day隔日)、1.0 mg/kg/day隔日、0.5 mg/kg/day隔日と漸減、中止している。

結 果

1) CsA・MZR併用療法の安全性に対する検討

対象20症例は、男性16名、女性4名、ネフローゼ症候群の発症時の年齢は2歳から16歳(中央値7.5歳)、CsA・MZR併用療法開始時の年齢は6歳から17歳(中央値10.0歳)であった。CsA投与前に施行された初回腎生検の結果は全症例が微小変異型であった(表1)。CsA・MZR併用療法の期間は2か月～36か月(平均投与期間

16.6か月)(表2)でMZR1回投与量は平均 8.42 ± 1.84 mg/kg/回であった。MZR投与回数は連日投与5例、隔日投与4例、週5回投与1例、週3回投与6例、週2回投与4例であった。MZR血中濃度は内服後2, 3, 4時間後に経時的に測定し最高濃度をCmaxとした。Cmaxは18例で測定されており平均 4.06 ± 1.35 μ g/mlであった。1例はCmax 1.50 μ g/mlと低値であり投与量を増量したが、増量後は未測定であり、2例については未測定であった。なお、CsAの使用期間を2～3年としているため、CsA・MZR併用療法の継続期間についてはCsAによって制約を受けている。20症例中1症例が併用療法開始前にすでにCsAを2年間投与していたため、併用療法は2か月間で終了となっている。1症例は併用療法開始後も再発繰り返したため5か月後にリツキシマブ(Rit)投与を行い併用療法は中止している(表3)。

対象20症例中に有害事象を認めたのは高尿酸血症1例のみであった。該当症例のMZR投与量は500 mg/回の週3回投与で6.25 mg/kg/回(体重80 kg)、Cmaxは3.54 μ g/mlであった。血清尿酸値は最高11.5 mg/dlであったがアロプリノール内服にて痛風などの合併症を起さず軽快し併用療法継続可能であった。その他に平均投与期間16.6か月間の観察で肝機能障害、骨髄抑制、消

表2 CsA 単独期間, CsA・MZR 併用療法の再発回数, CsA 濃度, 期間

| | CsA 単独期間 | | | CsA・MZR 併用期間 | | |
|---|----------------------|-------|-----------------------|------------------|-------|-----------------------|
| | 再発回数 (回/CsA 単独期間) | 期間(月) | CsA 濃度(C0) (ng/ml) | 再発回数 (回/併用期間) | 期間(月) | CsA 濃度(C0) (ng/ml) |
| ① | 3 | 34 | 70 | 0 | 2 | — |
| ② | 2 | 2 | 102 | 3 | 5 | 97 |
| ③ | 1 | 3 | 90 | 1 | 5 | 88 |
| ④ | 1 | 3 | 82 | 1 | 5 | 83 |
| ⑤ | 3 | 3 | 67 | 1 | 7 | 76 |
| ⑥ | 1 | 1 | 86 | 4 | 8 | 88 |
| ⑦ | 0 | 0 | — | 1 | 18 | 80 |
| ⑧ | 0 | 0 | — | 0 | 24 | 80 |
| ⑨ | 0 | 0 | — | 2 | 36 | 75 |
| ⑩ | 1 | 1 | — | 3 | 12 | 94 |
| ⑪ | 1 | 3 | 78 | 3 | 12 | 80 |
| ⑫ | 2 | 6 | 85 | 5 | 30 | 82 |
| ⑬ | 2 | 6 | 70 | 5 | 30 | 75 |
| ⑭ | 2 | 7 | 75 | 1 | 15 | 78 |
| ⑮ | 0 | 7 | 75 | 0 | 30 | 40 |
| ⑯ | 4 | 12 | 88 | 2 | 8 | 90 |
| ⑰ | 4 | 12 | 78 | 6 | 23 | 80 |
| ⑱ | 3 | 13 | 92 | 4 | 11 | 94 |
| ⑲ | 2 | 14 | 82 | 1 | 24 | 78 |
| ⑳ | 2 | 14 | 75 | 0 | 27 | 70 |

表3 ミゾリビン併用療法, 有害事象, その後の状況

| | 投与量 | 1 回投与量 (mg/kg) | Cmax ($\mu\text{g/ml}$) | 有害事象 | 併用療法 終了の有無 | その後の状況 |
|---|----------------|-------------------|------------------------------|-------|---------------|-------------------|
| ① | 150 mg × EDT | 7.15 | 3.43 | なし | 終了 | CPM ⇒ CsA 再開 |
| ② | 300 mg × EDT | 5.64 | 3.93 | なし | 終了 | Rit ⇒ 移行 |
| ③ | 300 mg × ADT | 6.12 | 4.65 | なし | 継続中 | |
| ④ | 500 mg × EDT | 11.40 | 4.50 | なし | 終了 | CsA 再開 ⇒ Rit ⇒ 移行 |
| ⑤ | 500 mg × 週 2 回 | 8.70 | 未測定 | なし | 継続中 | |
| ⑥ | 150 mg × EDT | 7.14 | 3.43 | なし | 終了 | MMF ⇒ Rit ⇒ 移行 |
| ⑦ | 500 mg × 週 2 回 | 10.00 | 未測定 | なし | 終了 | MZR |
| ⑧ | 500 mg × 週 2 回 | 7.69 | 6.42 | なし | 終了 | Rit ⇒ 移行 |
| ⑨ | 400 mg × ADT | 11.60 | 3.49 | なし | 終了 | CsA 再開 |
| ⑩ | 350 mg × 週 3 回 | 11.10 | 3.63 | なし | 終了 | CPM ⇒ Rit ⇒ 移行 |
| ⑪ | 300 mg × EDT | 9.23 | 4.09 | なし | 継続中 | |
| ⑫ | 350 mg × 週 3 回 | 9.21 | 3.77 | なし | 終了 | MZR |
| ⑬ | 300 mg × ADT | 8.82 | 3.80 | なし | 終了 | Rit ⇒ 移行 |
| ⑭ | 200 mg × 週 5 回 | 9.26 | 1.50 | なし | 継続中 | |
| ⑮ | 350 mg × 週 3 回 | 7.00 | 6.29 | なし | 継続中 | |
| ⑯ | 350 mg × 週 3 回 | 9.89 | 3.28 | なし | 終了 | CPM |
| ⑰ | 350 mg × 週 3 回 | 5.83 | 1.95 | なし | 終了 | CsA 再開 ⇒ Rit ⇒ 移行 |
| ⑱ | 500 mg × 週 3 回 | 6.25 | 3.54 | 高尿酸血症 | 終了 | CPM ⇒ MMF ⇒ 移行 |
| ⑲ | 300 mg × ADT | 8.82 | 6.48 | なし | 終了 | CPM |
| ⑳ | 500 mg × 週 2 回 | 7.46 | 4.95 | なし | 終了 | CPM |

ADT: alternate day treatment, EDT: every day treatment, Rit: リツキシマブ, MMF: ミコフェノール酸モフェチル

表4 CsA・MZR 併用療法の前後での血液検査, 尿検査, 腎組織の比較

| | BUN(mg/dℓ) | | Cr(mg/dℓ) | | 尿 NAG/Cr (U/mgCr) | | 尿 β2MG/Cr (μg/mgC) | | eGFR(五次式) (ml/min/1.73 m ²) | | 腎組織(Mihatsch 分類) | |
|-----|------------|------|-----------|------|----------------------|-------|-----------------------|-------|--|-------|------------------|-----|
| | 前 | 後 | 前 | 後 | 前 | 後 | 前 | 後 | 前 | 後 | 併用前 | 併用後 |
| ① | 18.3 | 14.6 | 0.31 | 0.32 | 0.08 | 0.07 | 1.61 | 1.44 | 123.0 | 114.2 | I | - |
| ② | 7.5 | 12.6 | 0.41 | 0.32 | 0.02 | - | 0.19 | - | 154.8 | 192.8 | - | - |
| ③ | 13.0 | 11.2 | 0.32 | 0.35 | 0.23 | - | 2.00 | - | 186.0 | 170.3 | - | - |
| ④ | 10.0 | 12.2 | 0.25 | 0.22 | 0.04 | 0.06 | 4.13 | 3.04 | 167.8 | 191.2 | - | I |
| ⑤ | 7.7 | 9.1 | 0.38 | 0.42 | 0.21 | 0.03 | 0.93 | 0.37 | 165.9 | 150.4 | - | - |
| ⑥ | 8.9 | 7.7 | 0.25 | 0.24 | 0.23 | 0.26 | 1.97 | 1.96 | 145.9 | 159.0 | - | - |
| ⑦ | 11.0 | 13.1 | 0.63 | 0.64 | 0.02 | 0.02 | 0.99 | 0.66 | 134.3 | 132.2 | I | I |
| ⑧ | 9.3 | 10.1 | 0.57 | 0.65 | 0.05 | 0.04 | 1.09 | 0.44 | 138.1 | 126.7 | I | - |
| ⑨ | 10.7 | 12.7 | 0.28 | 0.34 | 0.02 | 0.04 | 0.72 | 0.09 | 158.4 | 166.4 | - | I |
| ⑩ | 12.0 | 12.1 | 0.27 | 0.32 | 0.08 | 0.55 | 0.12 | 3.42 | 153.3 | 137.6 | - | I |
| ⑪ | 7.4 | 9.4 | 0.35 | 0.39 | 0.11 | 0.13 | 2.29 | 0.23 | 125.5 | 136.1 | - | I |
| ⑫ | 15.7 | 17.4 | 0.36 | 0.45 | 0.04 | 0.04 | 0.52 | 0.41 | 124.0 | 114.3 | - | I |
| ⑬ | 15.8 | 12.6 | 0.41 | 0.39 | 0.03 | 0.16 | 0.30 | 0.23 | 111.7 | 132.3 | I | II |
| ⑭ | 10.3 | 12.3 | 0.26 | 0.36 | 0.11 | 0.09 | 2.08 | 0.27 | 164.3 | 129.3 | I | I |
| ⑮ | 12.7 | 13.5 | 0.48 | 0.63 | 0.06 | 0.03 | 1.02 | 0.67 | 134.6 | 134.3 | I | I |
| ⑯ | 7.8 | 12.5 | 0.35 | 0.37 | 0.04 | 0.06 | 1.16 | 1.50 | 138.4 | 134.4 | - | - |
| ⑰ | 9.2 | 12.6 | 0.57 | 0.49 | 0.03 | 0.01 | 1.65 | 0.68 | 102.7 | 118.0 | - | I |
| ⑱ | 12.8 | 8.9 | 0.46 | 0.49 | 0.08 | 0.04 | 0.96 | 1.36 | 181.8 | 173.4 | I | I |
| ⑲ | 13.5 | 11.9 | 0.38 | 0.45 | 0.27 | 0.07 | 1.56 | 0.53 | 127.6 | 123.2 | I | I |
| ⑳ | 15.1 | 14.4 | 0.88 | 0.94 | 0.04 | 0.04 | 0.43 | 0.33 | 99.3 | 93.4 | - | I |
| 平均 | | | | | 0.09 | 0.10 | 1.29 | 0.98 | 141.9 | 141.5 | | |
| P 値 | | | | | | 0.836 | | 0.330 | | 0.961 | | |

化器症状, 重症感染症等は認めなかった。

また, MZR 併用療法前後での BUN, 血清 Cr, 尿中 NAG, 尿中 β2 ミクログロブリン, eGFR(五次式)について比較検討したが, いずれも前後での有意な差は認めなかった。また, CsA 腎症の評価には Mihatsch 分類(I~III)を用いている¹⁾。1例が併用療法前後で Mihatsch 分類 I から II へと増悪していたものの, その他の症例では全例が CsA 腎症に関する影響は認めなかった(表 4)。

2) CsA・MZR 併用療法の有効性に対する検討

上記 20 症例の中で本検討の対象となったのは 9 症例(男性 8 名, 女性 1 名)であった。併用療法開始時の年齢は 7 歳から 16 歳(中央値 10.0 歳), CsA 単独投与期間は 6 か月~14 か月(平均 10.1 か月), CsA・MZR 併用療法の期間は 8 か月~30 か月(平均 22.0 か月)で MZR 1 回投与量は平均 8.06±1.46 mg/kg/回であった。

CsA・MZR 併用療法の前後半年間での平均 PSL 投与量は併用前 0.37±0.28 mg/kg/day から併用後 0.15±0.15 mg/kg/day へと有意に減少した(p=0.016)(図 1)。半年間の再発回数は 9 例中 6 例で減少しており, 全体では併用

前 1.7±0.9 回/6 か月から併用後 0.8±0.7 回/6 か月と有意差をもって減少した(p<0.01)(図 2)。再発回数の減少を認めなかった 3 例のうち 2 例については今回の検討期間の後に難治性ネフローゼ症候群となり Rit の投与を行っている。また, CsA 単独投与下で経過は良好であったが, 途中から併用療法を開始した例を 1 例認めている。再発回数の減少を認めた 6 例中 1 例は現在も併用療法継続中であり, 5 例については CsA 投与期間が 2~3 年経過したため中止し, シクロフォシファミド(CPM), ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の投与, もしくは MZR 単独療法を行っており, FR-SDNS から離脱している。

なお, MZR の大量療法の使用について, MZR 自体はネフローゼ症候群の保険適応があり MZR の総投与量は保険適応内ではあるが, 投与方法が通常とは異なることを紙面で説明し同意を得た上で使用している。また, MMF, Rit の保険適応外の治療は院内倫理委員会で承認されている。

考 察

まず, CsA と MZR の併用療法の現況について述べる。

mg/kg/day

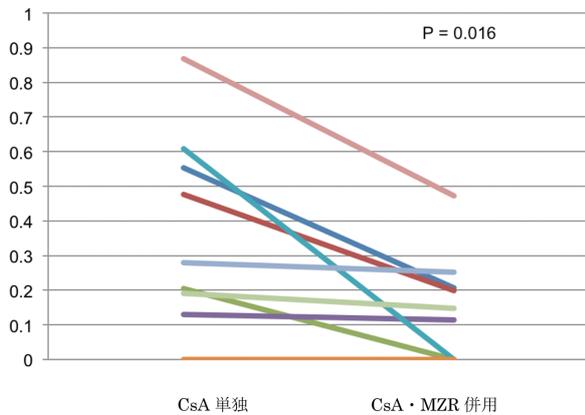


図1 CsA・MZR 併用療法前後半年間のPSL 平均投与量の変化

回 / 6か月

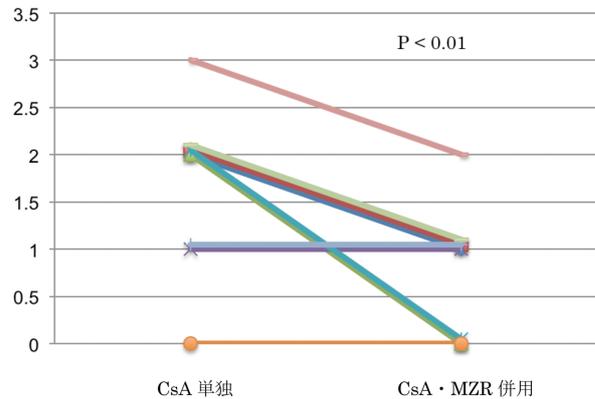


図2 CsA・MZR 併用療法前後半年間の再発回数の変化

我が国におけるFR-SDNSの治療薬として使用されることの多い免疫抑制薬はCsA, CPM, MZRの3剤であり、最近それら3剤に加えてRitが許可された。CsAは非常に有効な薬剤であるが長期投与に伴う慢性腎毒性が大きな副作用である。また、CsA投与下でも再発を繰り返す難治性ネフローゼ症候群になるとRit等の更に強力な免疫抑制薬の投与が必要となってくる。しかし、Ritは重大な副作用があることから安易には使用しづらい。MZRはプリン代謝拮抗作用を有する免疫抑制であり、腎移植における拒絶反応の抑制、自己免疫疾患や腎疾患などで使用されている。MZRの最大の利点は他の免疫抑制薬と比較して副作用が少ない点である²⁾。また、マウスを用いた報告ではCsAにMZRを併用することで腎の間質線維化領域を減少させ、慢性CsA腎症発生を防ぐことが示されている³⁾。

過去の報告ではMZR大量療法が、CsA長期投与によって腎毒性が危惧されるFR-SDNSにおける代替療法になりうるとの報告⁴⁾やFR-SDNSに対してCsAに先行してMZR投与が有効であるとの報告⁵⁾はある。また、Rit投与後にCsA・MZR併用療法が有効であったとの報告⁶⁾は認めるものの、CsA単独と比較したCsA・MZR併用療法の安全性・有効性についての報告はない。

今回、20症例を対象とした安全性の検討では、副作用を認めたものは1例のみであり重篤なものはなかったことからCsA・MZR併用療法は安全に行えることが示唆された。また、9症例を対象とした有効性の検討では、CsA・MZR併用療法後に総PSL投与量、再発回数を有意に減少させており、再発のコントロール及びステロイド節約において有効であることが分かった。

次に、MZRの血中濃度について考察する。MZRは濃度依存性に効果を示す薬剤であり、その作用を示すのは10 μM以上(人体の血清中濃度換算で2.6 μg/ml以上)⁷⁾であり、ネフローゼ症候群の再発減少効果のために望まれる血中濃度はCmax 3.0 μg/ml以上が必要であると報告されている⁸⁾。Cmax 3.0 μg/mlを達成するためには従来のMZR投与量(3~5 mg/kg/day)では十分ではなく、MZR高用量(7~10 mg/kg/day)が必要である⁸⁾。しかし、MZRを保険適応内で使用するには150 mg/日×7日=1,050 mg/週が最大量であり、体重の小さい乳幼児を除いて連日Cmax 3.0 μg/mlを達成するのは困難である。田中らの報告ではループス腎炎患者を対象としたMZR高用量(5~10 mg/kg/day)の週2回投与にてC2のピーク値が2.47~4.80 μg/mlで副作用なく有効であったことが示されている⁹⁾。また、FujiedaらはFR-SDNSに対する週2回のミズリピンパルス療法の有効性を報告している¹⁰⁾。なお、いずれの報告もMZR高用量投与による重大な副作用は認めていない。

今回の安全性の検討では20症例中、未測定であった2例を除いた18例のCmax平均は4.06 μg/mlと3.0 μg/ml以上を達成しており、投与量は8.42 mg/kg/回であった。これまでにMZR血中濃度Cmaxと有害事象の相関する報告はない。Sonodaらの腎移植後におけるMZR投与の報告ではトラフ値が4.0 μg/mlを超える場合には注意が必要との報告もある¹¹⁾。MZR高用量の連日投与にてCmax 3.0 μg/mlが連日達成されたとすると有害事象が増加する可能性は否めないが、半減期を考慮しても正常腎機能の際にはトラフ値4.0 μg/mlを超える投与方法は非現実的と考える。

一方で、有効性の検討をした9症例ではCmaxの平均4.26 µg/ml, 平均投与量8.06 mg/kg/回であり、連日投与は1例もなかった。半年間という観察期間ではあるものの総PSL投与量、再発回数を有意に減少させたことから、MZR高用量にてCmax 3.0 µg/mlが達成されていれば、連日投与でなくても効果が得られる可能性があることが示唆され貴重な報告であると考えられる。ただし、今回の検討では症例数が限られているため、CsAに追加投与する際のMZRの投与量、投与回数については今後の検討が望まれる。

結 論

FR-SDNSに対するCsA・MZR併用療法は安全に施行でき、総PSL投与量、再発回数を有意に減少させ有効な治療選択の1つになりうる可能性が示唆された。同時に、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

参 考

- 1) Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, Habib R, Helmchen U, Noel LH, Olsen S, Sibley RK, Kemény E, Feutren G: Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 1994; 41: 23-32.
- 2) 田邊一成, 徳本直彦, 石田英樹, 東間鉦: 腎移植における高用

- 量ミゾリビンの可能性について. 今日の新薬 2001; 832-834.
- 3) Hara S, Umino D, Someya T, Fujinaga S, Ohtomo Y, Murakami H, Shimizu T: Protective effects of Mizoribine on Cyclosporine A nephropathy in rats. *Pediatr Res* 2009; 66: 524-527.
 - 4) 藤永周一郎, 大友義之, 富田大, 竹本満也子, 清水俊明, 山城雄一郎, 金子一成: 小児のステロイド依存性ネフローゼ症候群におけるミゾリビン大量療法. *日見腎誌* 2005; 18: 97-100.
 - 5) Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Someya T, Ohtomo Y, Ohtsuka Y, Shimizu T, Kaneko K: Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporine administration. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 479-483.
 - 6) 平本龍吾, 篠塚俊介, 藤巻元, 松本真輔, 江口広宣, 秋草文四郎: シクロスポリン・ミゾリビン併用療法再回が奏功したリツキシマブ治療後の難治性ネフローゼ症候群2症例. *日見腎誌* 2012; 25: 53-57.
 - 7) Takahashi S, Wakui H, Gustafsson JA, Zilliacus J, Itoh H: Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 87-92.
 - 8) 後藤美和, 池田昌弘, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱崎裕子, 本田雅敬: 小児頻回発症ネフローゼ症候群に対するミゾリビン高用量治療の再発抑制効果と安全性. *日腎会誌* 2006; 48: 365-470.
 - 9) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S: Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2003; 60: 390-394.
 - 10) Fujieda M, Ishihara M, Morita T, Hayashi A, Okada S, Ohta T, Sakano T, Wakiguchi H: Effect of single-dose oral mizoribine pulse therapy twice per week for frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2012; 78: 40-46.
 - 11) Sonda K, Takahashi K, Tanabe K, Funchinoue S, Hayasaka Y, Kawaguchi H, Teraoka S, Toma H, Ota K: Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 3643-3648.

The safety and efficacy of combination therapy of cyclosporine A and mizoribine for children with frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome.

Norio Omori¹, Ryugo Hiramoto¹, Tomohiko Yamamura¹, Shinsuke Matsumoto¹, Hironobu Eguchi¹, Bunshiro Akikusa²

¹Department of Pediatrics, Matsudo City Hospital Children's Medical Centre

²Department of Pathology, Matsudo City Hospital

We report a retrospective study of the safety and efficacy of combination therapy of Cyclosporine A (CsA) and Mizoribine (MZR) for children with frequently relapsing steroid-dependent nephrotic syndrome (FR-SDNS). The subjects were 20 patients with FR-SDNS treated with combination therapy of CsA and MZR in this retrospective analysis. Only one patient experienced mild hyperuricemia, known to be one of the most common side effects of mizoribine. No other adverse effects were noted in the rest of the patients. Nine out of 20 patients treated with CsA only for at least 6 months followed by the combination therapy of CsA and MZR for at shortest 6 months were analyzed for total prednisolone (PSL) dose and incidence of relapse to compare before and after the combination therapy. The treatment with combination therapy over a period of 10.1 months (median) resulted in significant reduction of the mean prednisolone dose from 0.37±0.28 to 0.15±0.15 mg/kg/day (p=0.016) and the median 6-month relapse rate from 1.7±0.9 to 0.8±0.7 episodes/6 months (p<0.01). The combination therapy of CsA and MZR could be one of treatment choices for patients with FR-SDNS

Key words: mizoribine, cyclosporine A, nephrotic syndrome, combination therapy, steroid-dependent