

◆ 総 説 ◆

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群におけるミゾリビン治療

小児 FRNS ミゾリビン治験研究会 (世話人)

吉岡加寿夫*1・大橋 靖雄*2・酒井 糾*3
 伊藤 拓*4・吉川 徳茂*5・中村 肇*6
 谷澤 隆邦*7・和田 博義*7・牧 淳*1

はじめに

頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) の治療はステロイド剤のみでは困難で、これまでシクロフォスファミド、クロラムブシル、シクロスポリンなどの免疫抑制剤が使用されている。しかし、これらのいずれの薬剤にも

重大な副作用がある。小児の FRNS は加齢とともに再発が減少していく傾向をもつ後良好な疾患であるので、有効かつ安全に使用できる治療薬が望まれている。

ミゾリビンは *Eupenicillium brefeldianum* の産生する抗生物質としてわが国で発見された薬剤である¹⁾。これまで腎移植における拒絶反応の抑制、ループス腎炎、慢性関節リウマチ、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群²⁾に対してコントロール試験が実施され、有効性と安全性が確認され、既に市販薬として使用されている。他の免疫抑制剤に比べ安全性が高く、長期の連用が可能なが特徴である。本剤の小児の FRNS に対する有効性を明らかにする目的で二重盲検比較試験が実施された。

- *1近畿大学小児科
 (〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2)
 *2東京大学健康科学
 *3北里大学泌尿器科
 *4国立小児病院
 *5神戸大学保健学科
 *6神戸大学小児科
 *7兵庫医科大学小児科

Mizoribine therapy for children with frequently relapsing nephrotic syndrome

The Peditaric Mizoribine Study Group
 Kazuo Yoshioka*1, Yasuo Ohashi*2, Tadasu Sakai*3,
 Hitoshi Ito*4, Norishige Yoshikawa*5, Hajime Nakamura*6,
 Takakuni Tanizawa*7, Hiroyoshi Wada*7, and Sunao Maki*1

- *1Department of Pediatrics, Kinki University School of Medicine
 *2School of Health Science and Nursing, University of Tokyo
 *3Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University
 *4National Children's Hospital
 *5Faculty of Health Science, Kobe University School of Medicine
 *6Department of Pediatrics, Kobe University School of Medicine
 *7Department of Pediatrics, Hyogo college of Medicine

ミゾリビンの作用機序と体内動態

ミゾリビンは、DNA 前駆物質であるプリン体の合成阻害物質である¹⁾³⁾。まず、内服後吸収された本剤は拡散して細胞内に移行し、リン酸化されて活性物質となる。プリン体の合成系には、de novo 経路と salvage 経路とがあるが、本剤はこの de novo 経路において inosine - monophosphate (IMP) dehydrogenase を競合的に阻害する。また、次のステップの酵素 guanosine - monophosphate (GMP) synthase も補助的に阻害し (図 1)、細胞周期の S 期における DNA 合成を阻害する。リンパ球中の核酸の合成は de novo 経路に依存しているため、この阻害により増殖分裂が障害されること

Key Words : ネフローゼ症候群
 ミゾリビン
 頻回再発
 高尿酸血症

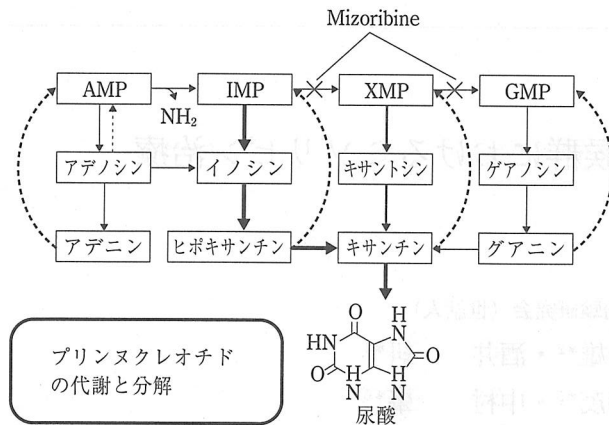


図1 ミゾリビンの作用

ミゾリビンはプリン・ヌクレオチドの de novo 合成経路において、イノシン 1 リン酸 (IMP) からキサンチン 1 リン酸 (XMP), グアノシン 1 リン酸 (GMP) への経路を阻害する。このため、イノシン 1 リン酸からイノシン, ヒポキサンチン, キサンチンを経て尿酸への代謝が促進されることになる。高尿酸血症はミゾリビン療法中にみられる最も多い副作用である。

になる。このミゾリビンによる IMP から XMP, GMP への経路の阻害により IMP からイノシン, ヒポキサンチン, キサンチンを経て尿酸への代謝が促進されるため高尿酸血症を生ずる。

ヒトでの薬物動態の検討では、100mgの経口負荷で T_{max} は約 2 時間後、T_{1/2} は約 2.2 時間、体外排泄は 6 時間までの尿中排泄率が約 80% である。性腺障害については明らかでない。また、動物では催腫瘍性は認められていない。本剤は主として腎臓から排泄される薬剤であるため、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する¹⁾。

in vitro や実験腎炎での成績

ミゾリビンは、in vitro の実験において各種動物由来のリンパ球の増殖の抑制、リンパ球の各種マイトジェンによる幼若化反応の抑制、免疫グロブリン産生の抑制、マクロファージ遊走阻止反応の抑制、遅延型過敏反応の抑制など、細胞性、および液性の免疫反応を抑制することが報告されている¹³⁾。実験腎炎での検討では、ウサギの半月体形成型腎炎での蛋白尿の改善と腎組織障害の軽症化、また、マウスの免疫複合体腎炎で血中免疫複合体の減少、蛋白尿の抑制、腎組織病変の軽減が認められている¹⁴⁾。これらは腎炎惹起前にミゾリビンを投与する予防的実験での成績であるが、腎炎惹起後に本剤を投与する治療の実験でも軽度の効果がみられている。

第II相試験 (用量設定試験) の成績

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群の第II相試験 (用

量設定試験) では、FRNS 患者44例において、ステロイド療法に上乗せしてミゾリビンを24~48週間投与した。投与前後各48週を比較した結果、relapse rate の減少および寛解期間の延長効果が認められた。また、有害事象のため中止した症例はなく、長期に使用可能であった。

第III相試験 (プラセボを対照薬とする二重盲検試験)

全国多施設での第III相試験 (プラセボを対照薬とする二重盲検試験) が実施された⁵⁾。対象は、ステロイド治療によっても過去 1 年以内以内に 3 回以上もしくは過去 6 カ月以内に 2 回以上再発を認める FRNS 患者とした。患者の登録はセンター方式により、ミゾリビンもしくはプラセボ群への割付は、過去の再発回数、シクロスポリンを含む免疫抑制薬治療歴の有無、ステロイド依存性か否か、年齢 (10 歳以下, 11 歳以上), 施設内バランス, を確保するように動的に割付けられた。

試験薬剤の投与方法は、体重 (kg) 当たりミゾリビンとして 4 mg 相当量を 1 日量とし、朝夕 2 回に分け経口投与し、投与期間は 48 週間とした。再発時のステロイド使用法は、プレドニゾロン 1.0~2.0 mg/kg を 4 週間連日投与し、その後 1.0~2.0 mg/kg を 4 週間隔日投与し、その後 1 週毎に漸減し 12 週以内に中止することとした。試験薬剤は、再発に対するステロイドの投与開始または増量開始から 2 週間以内に投与を開始することとした。

197 例 (ミゾリビン群 99 例, プラセボ群 98 例) が intension-to-treat policy のもとに解析された。180/197 例 (91.4%) がステロイド依存性であった。患者の背景に両群間で差を認めなかった。治療薬剤投与開始後の再発頻度比と累積寛解維持率は全症例においてミゾリビン群とプラセボ群との間で有意差を認めなかった。サブグループでの検討で、治療開始時の年齢が 10 歳以下の層 (ミゾリビン群 54 例, プラセボ群 57 例) では、再発頻度の両群の比が 0.66 であり、ミゾリビンによる再発の減少が認められた (p=0.02)。また、この層の累積寛解維持率における両群のハザード比は 0.56 であり、ミゾリビンによる寛解期間の延長効果が認められた。一方 11 歳以上の群ではミゾリビン併用による再発頻度の減少も寛解期間の延長も認めなかった。

有害事象の中では、高尿酸血症がミゾリビン群に多かったが、その他では両群間で差を認めなかった。高尿酸血症の発現時期は多くは投与開始初期であった。

この試験において、ミゾリビンは患者年齢が 10 歳以下のグループで再発頻度比および累積寛解維持率をプラセ

ボに比して有意に改善させた。しかし、11歳以上ではそれらの効果は認められなかった。その理由として、小児のFRNSでは自然経過として再発リスクが加齢とともに減少するため11歳以降では自然治癒傾向をもつ患者の割合が増加してきたために両群の薬剤効果の差を明確にできなかったのではないかと推察する。

むすび

プラセボを対照薬とした二重盲検試験において、ミゾリピンは小児のFRNSのうち再発頻度の高い低年齢群に有効である可能性が示された。本剤は副作用も少なく、比較的安全に使用できる薬剤である。

文 献

- 1) 旭化成株式会社：免疫抑制剤 HE-69の概要。p.1-19.
- 2) 越川昭三他：免疫抑制剤 Mizoribine (HE-69) のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する臨床評価—プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験—。腎と透析 43：631-650.
- 3) 鎌田貢寿：Bredinin の免疫抑制作用に関する研究。移植 17：46-55, 1982.
- 4) Kobayashi, Y., et al. Modification of crescentic masugi nephritis in the rabbit by bredinin, a new immunosuppressant. Virchows Arch (Cell Pathol). 43：103-119, 1983.
- 5) 小児FRNSミゾリピン治験研究会：小児の頻回再発型ネフローゼ症候群におけるミゾリピン治療：多施設二重盲検比較試験。第33回日本小児腎臓病学会抄録集。p.107, 1998.