



インフルエンザウイルス感染とインフルエンザウイルスワクチン接種を契機として小児特発性ネフローゼ症候群の再発を来した6 例の臨床的特徴の検討

藤村, 順也 ; 石森, 真吾 ; 神岡, 一郎 ; 沖田, 空 ; 親里, 嘉展 ; 西山, 敦史 ; 米谷, 昌彦

(Citation)

日本小児腎臓病学会雑誌, 30(1):35-40

(Issue Date)

2017-04

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

©2017 一般社団法人日本小児腎臓病学会

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90005951>



●症例報告●

インフルエンザウイルス感染とインフルエンザウイルスワクチン接種を契機として小児特発性ネフローゼ症候群の再発を来した6例の臨床的特徴の検討

藤村 順也^{1,2}・石森 真吾¹・神岡 一郎³・沖田 空¹
親里 嘉展¹・西山 敦史¹・米谷 昌彦¹

(受付日：平成28年4月18日 採用日：平成28年10月30日)

要 旨

インフルエンザウイルス (flu) ワクチン接種, flu 感染は小児特発性ネフローゼ症候群 (NS) 再発の誘因となるがその詳細を検討した報告はない。今回, flu ワクチン接種または感染を契機として NS 再発に至った小児 6 例を報告する。flu ワクチン接種による NS 再発が 3 例 (以下, ワクチン再発例), flu 感染による NS 再発が 3 例 (以下, 感染再発例) で全例が男児であった。flu ワクチン, 感染後に全く再発のない NS 例を対象とし, その背景を検討した。ワクチン再発例では, ワクチン接種 3 回全てを NS 初発または最終再発から 6 か月未満の時期に行っており対照群 (15 回中 3 回) よりも多かった。感染再発例においても, flu 感染 3 回全てが NS 初発または最終再発から 6 か月未満の時期で対照群 (5 回中 0 回) よりも多かった。flu ワクチン, 感染に伴った NS 再発には, 背景に症例毎の病勢の影響が存在するかもしれない。本検討は症例数が少なく, 今後大規模な多施設共同研究が望まれる。

序 言

小児特発性ネフローゼ症候群 (NS) は, 我が国では 1 年間に小児人口 10 万人あたり 5 人が発症し¹⁾, そのうち約 80% が経口ステロイドにより寛解に至る²⁾。その

80% が再発を経験し³⁾, 頻回に経口ステロイドを使用する結果, 肥満, 成長障害, 高血圧, 糖尿病, 骨粗鬆症, 白内障, 緑内障などのステロイドによる薬物有害反応が発現しやすい。そのため, NS 再発をできるだけ抑制し, ステロイドの投与量を減ずることが小児 NS 患者にとって非常に重要な目標であると考えられる。

ウイルス性の上気道感染症は, 以前から NS 再発の誘因となることが報告されている⁴⁾。インフルエンザウイルス (flu) 感染もその一つで, 特に H1N1-flu 感染の流行期に flu 感染に伴った NS の報告が多くなされた⁵⁾⁶⁾。また, 小児 NS 患者は毎年流行する flu に罹患すると重症化しやすい。そのため, 本邦の小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン¹⁾ や KDIGO ガイドライン⁷⁾ では毎年の flu ワクチン接種を推奨している。その一方で flu ワクチン接種に伴う NS 再発も時に経験するが⁸⁾⁹⁾, ガイドラインには明記されていない。つまり年単位での管理を必要とする小児 NS は flu 感染と flu ワクチン接種に伴う NS 再発リスクを念頭に置いた治療計画が必要となるが, 過去にそのような検討を行った報告はない。今回, 我々は flu 感染に伴い NS 再発に至った 3 例, flu ワクチン接種に伴い NS 再発に至った 3 例を経験したのでそれぞれの臨床経過の特徴を報告する (flu 感染は鼻汁 flu 抗原が陽性と判定されたものと定義した。flu 感染に伴う NS 再発は, flu 感染と診断されかつ咳嗽もしくは 38.0°C 以上の発熱のあった日から 7 日以内の NS 再発, flu ワクチン接種に伴う再発は flu ワクチン接種日から 7 日以内の NS 再発とそれぞれ定義した)。NS 初発時は, 全例に

¹ 加古川西市民病院小児科 (現・加古川中央市民病院小児科), ² 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学, ³ かみおかこどもクリニック

連絡著者: 〒675-8611 加古川市加古川町本町 439 番地
加古川中央市民病院小児科 石森真吾

E-mail: shingo-i0324os@live.jp

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2016.0090

Key words: 小児特発性ネフローゼ症候群 / インフルエンザウイルスワクチン / インフルエンザウイルス感染 / ネフローゼ再発

において国際法¹⁾に準じて加療を行った。NS 再発時には全例が国際法変法¹⁾として、プレドニゾロン (PSL) 60 mg/m²/日を尿蛋白消失確認後 3 日目まで投与し、その後 PSL 60 mg/m²/日隔日朝 1 回 2 週間, 30 mg/m²/日隔日朝 1 回 2 週間, 15 mg/m²/日隔日朝 1 回 2 週間の投与の上, 中止とした。我々は NS 再発中およびプレドニゾロン 60 mg/m²/日連日内服中以外の時期に flu ワクチン接種を行う方針としている。

症 例

症例 1：男児 (図 1)

病歴および経過：A 年 1 月 (7 歳 1 か月) に NS を発症した。同年 7, 9 月に NS 再発を認め, 11 月 25 日に flu ワクチン接種を行い (ステロイドの内服なし), 11 月 29 日 NS 再発に至った。A+1 年 3 月に NS 再発を認めたため頻回再発型 NS と診断し, 腎生検の上 (病理組織は微小変化) 4 月からシクロスポリン (CsA) 内服を開始した。以降 flu ワクチン接種は行っていない。

症例 2：男児 (図 2)

病歴および経過：B 年 7 月 (1 歳 11 か月) に NS を発症した。同年 10 月 12 日に flu ワクチン接種を行い (ステロイドの内服なし), 10 月 17 日に NS 再発を来した。その後頻回再発型 NS のため (病理組織は微小変化) 9 月から CsA 内服を開始し, 以降 flu ワクチン接種は行っていない。

症例 3：男児 (図 3)

病歴および経過：C 年 11 月 (4 歳 8 か月) に NS を発症した。C+1 年 1 月, 3 月にステロイド内服下に再発し, ステロイド依存性 NS と診断され (病理組織は微小変化) 4 月から CsA 内服を開始となった。C+2 年 1 月 26 日 flu A と診断された (ステロイドの内服なし) が NS 再発は認めなかった。その後, C+2 年 4 月, 8 月に NS 再発を認め, C+2 年 10 月, 12 月に flu ワクチン接種を行った (ステロイドの内服なし) が NS 再発は来さなかった。C+3 年 6 月 CsA 中止し, 7 月に MZR 開始するも同月に NS 再発を認めた。同年 12 月 3 日 flu ワクチン接種を行い (ステロイドの内服なし), 12 月 6 日 NS 再発に至った。C+4 年 4 月, 8 月に NS 再発を来し, C+5 年 2 月 4 日 flu B と診断されたが (ステロイドの内服なし), NS 再発は来さなかった。

症例 4：男児 (図 4)

病歴および経過：D 年 3 月 (1 歳 4 か月) に NS を発症し, 同年 9 月に NS 再発を認めた。同年 12 月に flu ワクチンを 2 回接種した (ステロイドの内服なし)。D+1 年 1

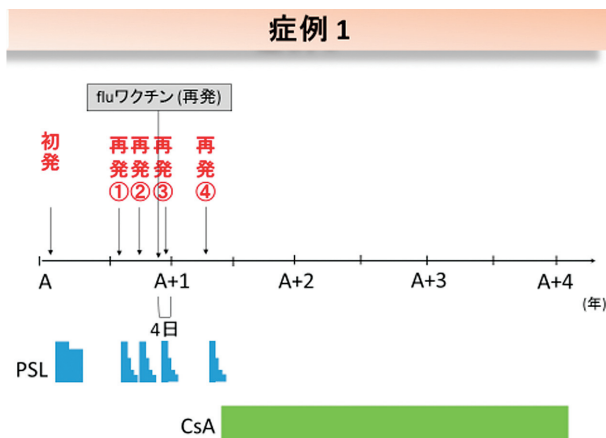


図 1 症例 1 の経過
flu ワクチン接種の 4 日後に NS 再発。

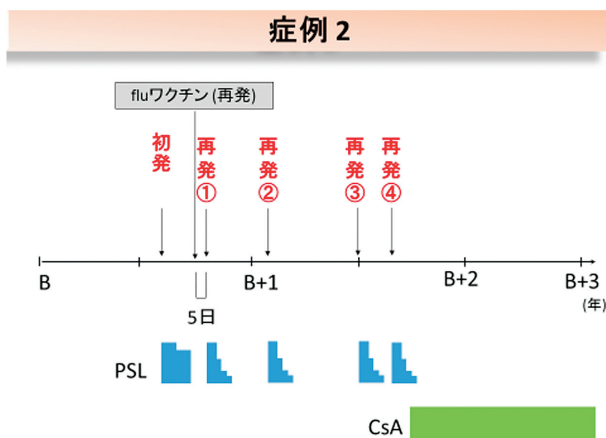


図 2 症例 2 の経過
flu ワクチン接種の 5 日後に NS 再発。

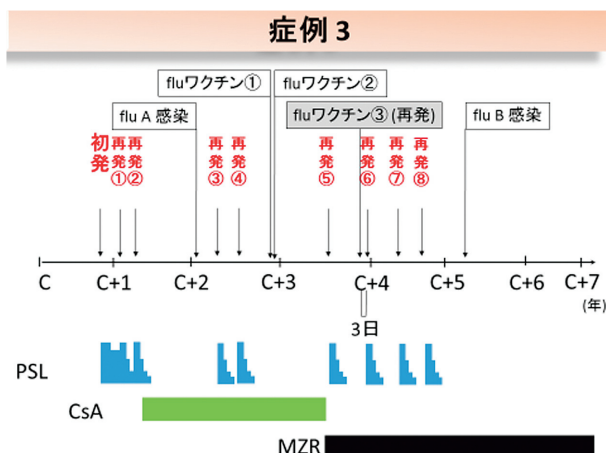


図 3 症例 3 の経過
flu ワクチン接種の 3 日後に NS 再発。

月、10月にNS再発し、D+2年2月5日flu Aと診断され、2月6日NS再発に至った(ステロイドの内服なし)。D+2年11月、12月にflu ワクチン接種を行った(ステロイドの内服なし)がNS再発は認めなかった。

症例5：男児(図5)

病歴および経過：E年1月(6歳8か月)にNSを発症し、同年7, 9, 11月にNS再発を認めた。E+1年1月21日flu Aと診断され、1月22日NS再発に至った(ステロイドの内服なし)。頻回再発型と診断し(病理組織は微小変化)E+1年2月からCsA内服を開始した。

症例6：男児(図6)

病歴および経過：F年3月(10歳1か月)にNSを発症した。同年5月、6月と2回の再発を認め、頻回再発型NSと診断し(病理組織は微小変化)同年7月からCsA内服を開始するも、同年10月、F+1年1月に再発を認めた。F+1年3月22日flu Bと診断され、3月23日NS再発に至った(ステロイドの内服なし)。以降も頻回再発を繰り返し、ミゾリビン(MZR)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、シクロホスファミド(CPM)、リツキシマブ(RTX)を使用している。

症例のまとめ：患者背景を表1に示す。全例がステロイド感受性で、flu ワクチン接種時に発熱や刺入部の腫脹を来すものはなかった。

flu ワクチン接種後にNS再発に至った3例(症例1, 2, 3・ワクチン接種計3回)とflu ワクチン接種後にNS再発を来さなかった対照群7例(ワクチン接種計15回)の比較を表2に示す。前者では3回中3回全てがNS初発または最終再発から6か月未満のflu ワクチン接種であったが、対照群では15回のflu ワクチン接種のうちNS初発または最終再発から6か月未満のものが3回のみであった。

flu 感染後にNS再発に至った3例(症例4, 5, 6・flu 感染計3回)とflu 感染後にNS再発を来さなかった対照群3例(flu 感染計5回)の比較を表3に示す。前者では3回中3回全てがNS初発または最終再発から6か月未満のflu 感染後であったが、対照群では5回中5回全てがNS初発または最終再発から6か月以上経過後のflu 感染であった。

考 察

小児NS患者の抱える問題点の一つに感染症の管理が挙げられる。NSは低免疫状態と考えられ、感染症の罹患により重症化が懸念されるため、可能な限り予防接種を行うことがガイドラインに明記されている¹⁾。特に不

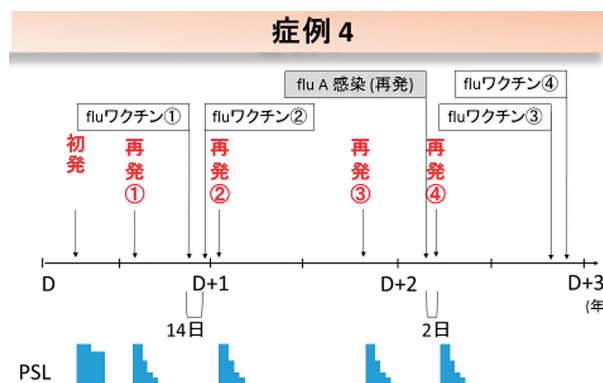


図4 症例4の経過
flu 感染の2日後にNS再発。

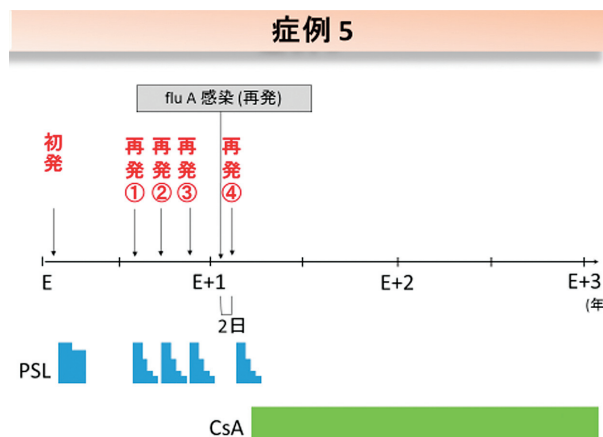


図5 症例5の経過
flu 感染の2日後にNS再発。

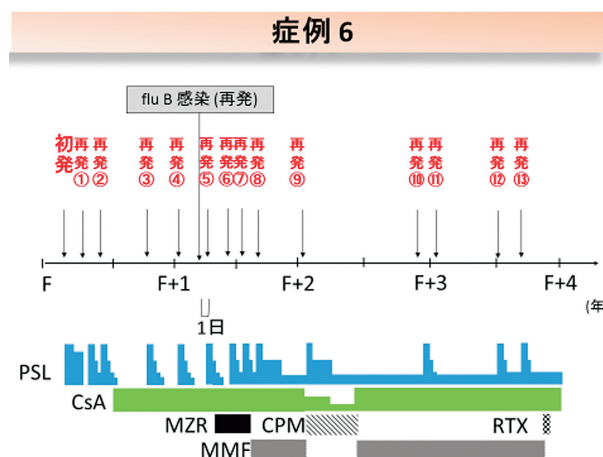


図6 症例6の経過
flu 感染の1日後にNS再発。

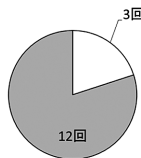
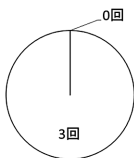
表1 患者背景

症例	1	2	3	4	5	6
性別	男	男	男	男	男	男
NS 発症時年齢	7 歳 1 か月	1 歳 11 か月	4 歳 8 か月	1 歳 4 か月	6 歳 8 か月	10 歳 1 か月
観察期間	3 年 11 か月	1 年 5 か月	6 年 1 か月	2 年 9 か月	2 年 11 か月	3 年 9 か月
初発時ステロイド治療	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性	感受性
腎病理	微小変化	微小変化	微小変化	-	微小変化	微小変化

表2 flu ワクチン接種時の背景

	NS 再発あり (3 例 計 3 回, 症例 1,2,3)	NS 再発なし (7 例計 15 回)
男女比	3 : 0	1 : 6
NS 発症時年齢*	4 歳 8 か月	3 歳 4 か月
観察期間*	3 年 11 か月	2 年 9 か月
腎病理	微小変化 : 3 例	微小変化 : 4 例 未生検 : 3 例
ワクチン接種時年齢*	2 歳 2 か月	6 歳 9 か月
flu ワクチン時の 免疫抑制剤	MZR : 1 回 なし : 2 回	CsA : 8 回 なし : 7 回
NS 初発または最終 再発からの期間	0 回	3 回

□ 初発または最終再発から6か月未満
■ 初発または最終再発から6か月以上

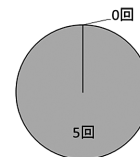
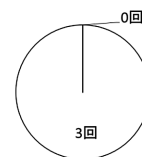


* 中央値

表3 flu 感染時の背景

	NS 再発あり (3 例 計 3 回, 症例 4,5,6)	NS 再発なし (3 例計 5 回)
男女比	3 : 0	2 : 1
NS 発症時年齢*	6 歳 8 か月	4 歳 7 か月
観察期間*	2 年 11 か月	5 年 1 か月
腎病理	微小変化 : 2 例 未生検 : 1 例	微小変化 : 2 例 未生検 : 1 例
flu 血清型	A : 2 回 B : 1 回	A : 3 回 B : 2 回
同一シーズンの flu ワクチン接種の有無	全例なし	全例なし
flu 感染時年齢*	7 歳 8 か月	7 歳 10 か月
flu 感染時の免疫抑制 剤	CsA : 1 例 なし : 2 回	CsA : 2 回 MZR : 1 回 なし : 2 回
NS 初発または最終再 発からの期間	0 回	0 回

□ 初発または最終再発から6か月未満
■ 初発または最終再発から6か月以上



* 中央値

活化ワクチンはステロイドや免疫抑制薬内服中であっても接種することが望ましいとされ、慢性腎疾患に対する不活化ワクチンは安全かつ有効に接種でき、接種が推奨されている¹⁰⁾。その一方で様々なワクチン接種が NS 再発の誘因となることも報告されているが、ガイドライン上にワクチン接種に伴う NS 再発についての記載はない。flu 感染に伴った NS の症例報告では、flu 感染の兆候出現日から 5 日後¹¹⁾、2 週間後⁶⁾の NS を flu 感染に伴ったものとした報告があり、ワクチン接種に伴った NS 再発の検討ではワクチン接種後 14 日以内¹²⁾¹³⁾、ワクチン接種後 20 日以内¹⁴⁾の NS 再発と定義している。しかし flu ワクチンに伴った副反応の大多数は接種後 7 日以内に発生すること¹⁵⁾から、今回の検討では flu 感染、flu ワクチン接種に伴った NS 再発はそれぞれから 7 日以内のものと定義した。一方、NS 発症の機序について

は麻疹の罹患によって寛解するという報告¹⁶⁾などから、T 細胞の関与が以前から指摘されてきた¹⁷⁾。ワクチン接種に伴う NS 再発においても、T 細胞の活性化が関与するとされ¹⁸⁾、各種ウイルス感染も様々な免疫応答により T 細胞を活性化することで NS 再発を誘導する¹⁹⁾²⁰⁾、と報告されている。

今回の検討において、表 2 に示すように flu ワクチン接種により NS 再発が誘発された症例 1, 2, 3 では、flu ワクチン接種 3 回中 3 回全てが NS 初発または最終再発から 6 か月未満の時期であった。flu ワクチン接種により全く NS 再発のなかった対照 7 例の flu ワクチン接種時期は、15 回の flu ワクチン接種のうち NS 初発または最終再発から 6 か月未満のものが 3 回のみであった。一方、表 3 に示すように flu 感染により NS 再発が誘発された症例 4, 5, 6 では、全 3 回の flu 感染が NS 初発また

は最終再発から6か月未満の時期であり、flu感染により全くNS再発のなかった対照3例計5回のflu感染時期は、NS初発または最終再発から6か月未満のものは0回であった。これらの結果から、最終再発から間もない時期はNSとして病勢が強い時期⁴⁾であるために、ワクチン接種や感染に誘発されるNS再発の可能性が高くなると推察された。MacDonald⁴⁾らは、NSの病勢がNS増悪の誘因に与える影響に関する研究を行っている。小児NS患者におけるNSの病勢とfluやRSウイルスを含めた感染症に伴う蛋白尿の増悪の関係について、感染症発症前1年間にNS再発のない群をStable群、感染症発症前1年間にNS再発のあった群をUnstable群として比較検討したところ、感染症が誘因となって蛋白尿の増悪に至ったものがStable群で31%、Unstable群で79%と有意にUnstable群が高率であった、と報告している。我々の症例はMacDonaldらの検討と同一ではないが、flu感染やfluワクチン接種が誘発するNS再発の背景に、NSの病勢の安定性を加味したという点で遜色ないものと考えられた。今回の結果を踏まえ、我々は初発からの期間、NS無再発期間を考慮して小児NS患者のfluワクチン接種の時期を検討することとしている。一方で、画一的に病勢のみにとらわれることなく、症例毎の背景因子(受験など)を鑑みて、個々に接種の時期を判断すべきと考えられる。

最後に、今回の症例は全例が男児であった。小児NSの男女比は一般的には2:1²¹⁾とされている。今回の報告が男児のみであったことは偶然であるものの、今後女児も含めて検討する必要があると考えられた。また6例のうち5例が経過中に頻回再発型もしくはステロイド依存性NSと診断された例であった。fluワクチン接種、flu感染に伴ったNS再発はNSの病勢の影響を受けることが推察されたが、表2の対象群7例、表3の対照群3例ではfluワクチン接種、flu感染時それぞれにおける免疫抑制薬使用の頻度が症例1~6よりも高率であった。免疫抑制薬使用中のflu感染、fluワクチン接種はNS再発に影響を与える可能性があり、今後これらの背景因子を加味した検討が必要になると考えられた。一方、ワクチン接種が誘因となったNS再発の頻度について過去に様々な報告がなされている。Szajner-Milartら¹²⁾はB型肝炎ウイルスワクチンに伴うNS再発の検討を行っており、その頻度は8.9%であった。Furthら¹³⁾、Alpayら¹⁴⁾は水痘ワクチンが誘因となったNS再発の頻度がそれぞれ21%、5%であったと報告している。fluワクチンに伴ったNS再発の頻度については我々の検索しうる限り

過去に検討がなされておらず、小児NS患者毎のワクチン計画を立てるうえで非常に有用な情報となることが予想され、今後より大規模な前方視的研究が必要であると考えられた。

結 語

flu感染またはfluワクチン接種に伴いNS再発に至ったと考えられる小児NSの6例を経験した。flu感染またはfluワクチン接種に伴ったNS再発には症例毎の病勢の影響が背景に存在するかもしれない。今後、flu感染またはfluワクチン接種が誘因となるNS再発について、前方視的で大規模な多施設共同研究が望まれる。

本論文の主旨の一部を第49回小児腎臓病学会(2014年6月、秋田市)、第49回近畿小児腎臓病研究会で発表した。

「日本小児腎臓病学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 日本小児腎臓病学会：小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 東京、診断と治療社、2013: 1-80.
- 2) Koskimies O, Vilska J, Rapola J, Hallman N: Long-term outcome of primary nephrotic syndrome. Arch Dis Child 1982; 57: 544-548.
- 3) Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM: Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 769-776.
- 4) MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E: Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. J Pediatr 1986; 108: 378-382.
- 5) Kim SR, Lee SB, Kim IY, Lee DW, Rhee H, Seong EY, Song SH, Kwak IS: Relapse of minimal change disease following infection with the 2009 pandemic influenza (H1N1) virus. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 329-332.
- 6) Ferrara P, Gatto A, Vitelli O, Liberatore P, Del Bufalo F, Bottaro G: Nephrotic syndrome following H1N1 influenza in a 3-year-old boy Iran. J Pediatr 2012; 22: 265-268.
- 7) KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Chapter 3: Steroid-sensitive nephritic syndrome in children. Kid Int 2012, Suppl2: 163-171.
- 8) Fernandes P, Jorge S, Lopes JA: Relapse of nephrotic syndrome following the use of 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine. Am J Kidney Dis 2010; 56: 185-186.
- 9) Kielstein JT, Termühlen L, Sohn J, Kliem V: Minimal change nephrotic syndrome in a 65-year-old patient following influenza vaccination. Clin Nephrol 2000; 54: 246-248.
- 10) Steele RW: Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease. Pediatr Nephrol 1994; 8: 7-10.
- 11) Hill L, Patel J, Roper H: Swine flu and nephrotic syndrome. Arch

- Dis child 2010; 95: 566.
- 12) Szajner-Milart I, Zajaczowska M, Zinkiewicz Z, Borzecka H, Majewski M: Efficacy of vaccination against viral hepatitis type B in children with the nephrotic syndrome. *Ann univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2003; 58: 402-408.
 - 13) Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA: Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 2003; 142: 145-148.
 - 14) Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozçay S: Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-183.
 - 15) 予防接種後副反応・健康状況調査検討会, 厚生労働省健康局結核感染症課: 予防接種後副反応報告書 集計報告書(平成 23 年度分).
 - 16) Lin CY, Hsu HC: Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection. *Nephron* 1986; 42: 110-115.
 - 17) Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2: 556-560.
 - 18) İşlek I, Cengiz K, Cakir M, Küçüködük S: Nephrotic syndrome following hepatitis B vaccination. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 89-90.
 - 19) Burstein DM, Rodby RA: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1228-1293.
 - 20) Tanawattanacharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB: Parvovirus B 19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kid Dis* 2003; 35: 1166-1174.
 - 21) Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13: 159-165.

Clinical characteristics of relapsing idiopathic nephrotic syndrome associated with influenza virus infection or influenza virus vaccine in six pediatric patients

Junya Fujimura^{1,2}, Shingo Ishimori¹, Ichiro Kamioka³, Sora Okita¹,
Yoshinobu Oyazato¹, Atsushi Nishiyama¹, Masahiko Yonetani¹

¹ Department of Pediatrics, Kakogawa Central City Hospital

² Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

³ Kamioka Children's Clinic

Although influenza virus (flu) vaccines or infections can precipitate the relapse of idiopathic nephrotic syndrome (NS) in children, no data are available on the backgrounds of NS patients. We report six pediatric cases who experienced NS relapses associated with flu vaccines or infections. The patients were all males. Three experienced NS relapses associated with flu vaccination (vaccine relapse patients), and three relapsed following flu infections (infection relapse patients). In all three vaccine relapse patients, the period from vaccination to disease onset or the last relapse was less than 6 months, whereas it was less than 6 months in only three of 15 vaccines in the control group. In all three infection relapse patients, the period between infection and disease onset or the last relapse was less than 6 months, whereas this period was more than 6 months in all three infected patients in the control group. Flu infections or vaccines may precipitate the relapse of NS, and this may be affected by the disease severity in each child. A prospective multicenter study of NS relapse associated with flu infection or vaccination is required.

Key words: nephrotic syndrome, influenza virus vaccine, influenza virus infection, relapse