

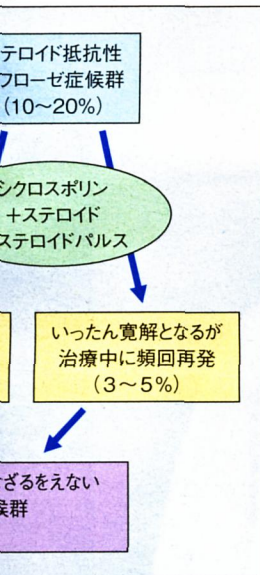
性症例に対する有効性については評価が分かれるという。

シクロスポリンはステロイド療法からの離脱に有効だが、長期投与が必須となるため、シクロスポリン慢性腎障害のリスクが問題となる。小児難治性腎疾患治療研究会では、シクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤を1日2回12時間ごとに内服し、投与量をトラフ値80~100ng/mLで6か月、60~80ng/mLで1か月となるよう投与量を調整するプロトコルを推奨。国内の臨床研究で2年無再発率は65%、腎毒性も軽度であるという。

一方、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対しては、ガイドラインで、シクロスポリン+ステロイド内服あるいは、さらにステロイドパルス療法を加えた治療が推奨され、2年間の治療で90%以上の寛解率が期待できる。しかし、頻回再発型やステロイド抵抗性患者の約4分の1はステロイドと免疫抑制薬による治療でも難治性となり、ステロイドの長期継続投与を余儀なくされる(図)。

飯島特命教授らは、小児頻回再発

ネフローゼ症候群の予後



型ネフローゼ症候群を対象にシクロスポリン・マイクロエマルジョン製剤の薬物モニタリングに関する多施設共同非盲検ランダム化比較試験を進めており、投与2時間後血中濃度値による投与量調節レベルを、高用量群と低用量群に分けて2年間治療後、2年間経過を観察する。目標登

録数100例に対し、4月現在で78例が登録されている。

また、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ(抗CD20モノクローナル抗体)の有効性・安全性および薬物動態に関する医師主導治験を計画中で、2008年6月~12年

12月の登録受付を予定している。パイロット研究の結果では、リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>(最大500mg/m<sup>2</sup>)を投与した難治性ネフローゼ症候群15例全例で投与後6か月以内にステロイドを中止でき、重篤な副作用は認められなかったという。

## 高密度オリゴアレイで 小児神経疾患の診断率が向上

東京女子医科大学国際統合医科学の山本俊至准教授、下島圭子氏らは、自験例の成績をもとに、小児神経疾患の診断率向上や迅速診断に高密度オリゴアレイが有用であると同学会で示唆した。高密度オリゴアレイを用いて、原因不明の小児神経疾患患者83例中15例(18%)で染色体異常を同定、また臨床的にPelizaeus-Merzbacher(PMD)病と診断された患児の遺伝子検査を効率化し、確定診断を検体授受から2週間で行えるシステムを構築したという。

### 原因不明の18%に染色体異常

小児の精神遅滞の多くは原因不明であるが、約5%は染色体異常が関連していると言われている。近年、ゲノムアレイによる網羅的な染色体コピー数解析法が開発され、微細な染色体異常が多く発見されるようになってきた。高密度オリゴアレイは全染色体異常を網羅する2万4,000の断片を搭載し、プローブの平均解像度は6.4Kbである。

対象は、精神発達遅滞やてんかんなどの精神症状を来しているが、既知の疾患概念に該当せず、Gバンド法をはじめとする臨床検査では診断が得られなかった小児神経疾患患者83例。末梢血から抽出したゲノムDNAをテンプレートとし、アジレン

ト社オリゴアレイを用いて解析し、ゲノムコピー数異常を示した領域については、一部BACクローンによるFISH法で確認した。

その結果、83例中15例(18%)で染色体異常が検出され、2例で既知の染色体サブテロメア欠失を、残り13例(16%)で中間部欠失を確認した。診断できた領域は1.3~3.4Mbの範囲であった。染色体微細欠失はサブテロメア領域が多いとされているが、中間部欠失が予想外に多く、確認中の検体を合わせると、この割合はさらに増えそうだという。

また、高密度オリゴアレイを用いることでPMDの診断を効率化できた。PMDは先天性の中枢神経髄鞘形成不全により精神運動発達遅滞などを来すX連鎖劣性遺伝性疾患である。原因遺伝子はXp22.2に位置するPLP1遺伝子で、患者の約60%はこの遺伝子を含む染色体領域の反復配列が認められるが、その診断は従来FISH法で最低数週間を要していた。

今回、臨床的にPMDと診断された6例を対象に、高密度オリゴアレイとダイレクトシーケンス法を用いて約2週間で確定診断を行うことができた。4例はPLP1遺伝子領域の重複が、2例には新規の点変異が認められたという。

## 予測と治療を個別化 遺伝子発現を併用

できるであろう。これは、個別化治療を乳がん患者に提供するための確固たる方法を意味している」と述べている。

かとの仮説を立て、今回の研究を実施した」と述べている。

### 具体的な再発率評価が可能に

今回の研究により、臨床ツールと遺伝子ツールを併用して得られたデータを相互比較することで、特定の

に、今回の知見を臨床に取り入れる試みを行っている。また、従来化学療法処方と、特定の患者に対してより高い恩恵をもたらすと思われる代替薬のいずれを用いるかを同定するために、腫瘍のゲノム構造が活用されている。今後、こうした試験の