

# エビデンスに基づく ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2017

監修：丸山彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

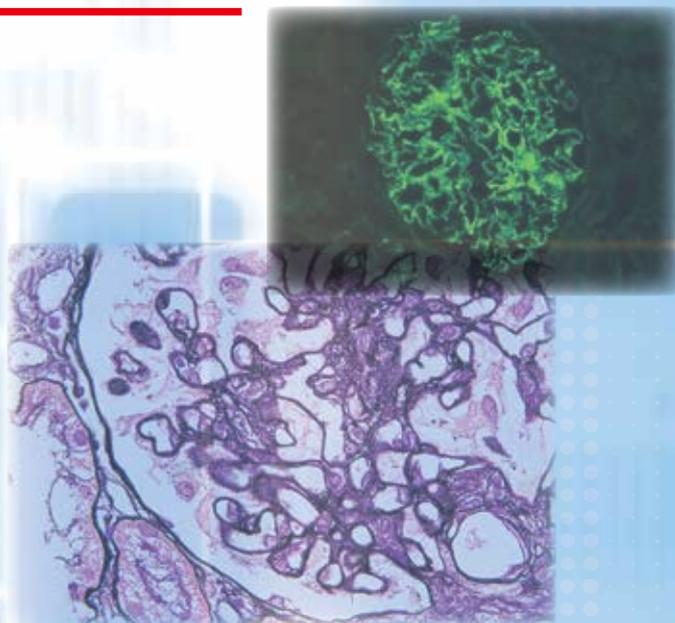
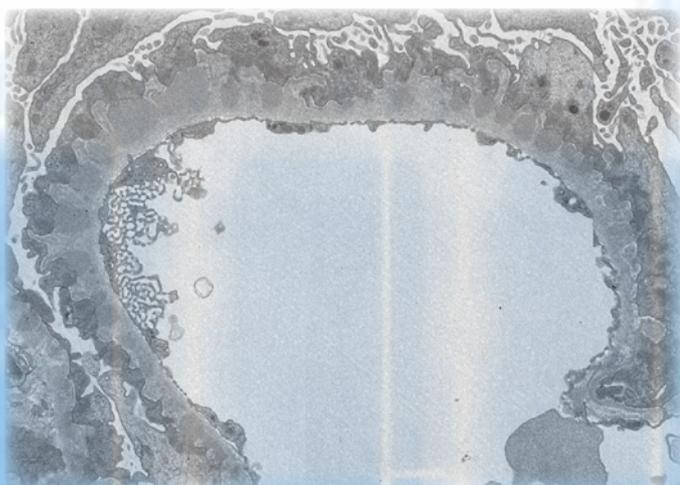
編集：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)  
難治性腎疾患に関する調査研究班

● Nephrotic Syndrome

● IgA

● PKD

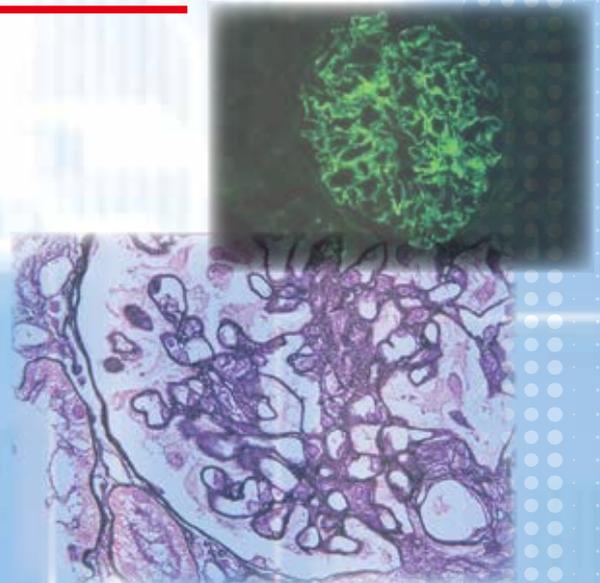
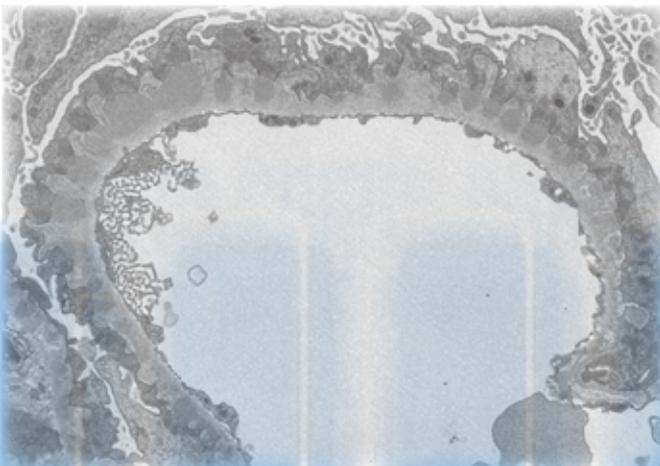
● RPGN





# エビデンスに基づく ネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2017

● Nephrotic Syndrome



## エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017 作成分科会

委員長 柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
委員 石本 卓嗣 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学  
栗田 宜明 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター  
白井小百合 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
中屋 来哉 岩手県立中央病院腎臓内科  
新畑 覚也 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター  
西脇 宏樹 福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター  
長谷川みどり 藤田保健衛生大学腎内科  
和田 健彦 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科

執筆協力者

市川 大介 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
尾関 貴哉 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学  
小泉 賢洋 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科  
杉山 和寛 常滑市民病院腎臓内科  
鈴木 智 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科  
菱田 学 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学  
山本 義浩 トヨタ記念病院腎臓内科

査読学会（2014年版）

日本小児腎臓病学会

日本腎臓学会

## 査読者一覧

委員長	藤元 昭一	宮崎大学循環体液制御学分野(第一内科)
委員	鈴木 祐介	順天堂大学腎臓内科学
	佐々木 環	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
	湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学腎内科学
	片瀨 律子	福岡東医療センター腎臓内科
	後藤 真	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
	小松 弘幸	宮崎大学循環体液制御学分野(第一内科)
	鈴木 仁	順天堂大学腎臓内科学
	板野 精之	川崎医科大学腎高血圧内科
	高橋 和男	藤田保健衛生大学腎内科学
	酒巻 裕一	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
	渡辺 博文	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
	福田 顕弘	宮崎大学循環体液制御学分野(第一内科)

## はじめに

本ガイドラインは、平成 26～28 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎疾患に関する調査研究」の一環として、エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014 年の改訂版として作成された。先行研究班（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」平成 23～25 年度、松尾清一班長、木村健二郎分科会長）では、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患について、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成した。一方、腎臓病に関する診療ガイドラインは、日本腎臓学会から 2009 年および 2013 年に“エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン”が出版されており、その内容に一部重複（および非整合）が見られていた。そこで、日本腎臓学会から出版された「CKD 診療ガイドライン 2014」のなかの IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患と、本研究班の 4 疾患の担当者を共通として整合性が図られた。

発表以降 3 年となる今回の改訂では、疾患によっては新たな CQ を採用し、前回以降に得られた新たなエビデンスを導入し、アップデートを行った。その際、内容を客観的に見直すことを意図し、各疾患の担当者を変更した。また各疾患の疫学的な記載は、日本腎臓学会および本研究班の腎疾患レジストリーから得られたデータを取り入れて改訂した。結果的に基本的な構成やテキスト部分の大幅な変更はないが、最近 3 年間の各疾患における研究の進歩を取り入れ、利用者に有用な情報を提供するものにしたと考えている。

本ガイドラインは主に腎臓専門医のために作成されたが、これらの疾患を診療する機会のあるすべての医師の診療レベル向上にも役立つと考える。作成にご協力いただいた皆様に深く感謝するとともに、本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、各疾患の患者の予後が改善されることを願う。

2017 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

難治性腎疾患に関する調査研究班

研究代表者 **丸山彰一**

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 **成田一衛**

**岡田浩一**

## 目次

前文	viii
CQとステートメント・推奨グレードのまとめ	xi
<b>I 定義・構成疾患・病態生理</b>	<b>1</b>
1 疾患概念・定義・構成疾患・病態生理	1
1) 疾患概念・定義（診断基準・治療効果判定基準）	1
2) 構成疾患	2
3) 病態生理	3
2 主要構成疾患の疾患概念	6
1) 微小変化型ネフローゼ症候群	6
2) 巣状分節性糸球体硬化症	6
3) 膜性腎症	8
4) 膜性増殖性糸球体腎炎	8
<b>II 診断</b>	<b>11</b>
1 症候学・臨床症状	11
1) 体液量過剰（浮腫，胸腹水）	11
2) 高血圧	11
3) 尿異常	11
4) 血栓症症状	11
5) 発症様式・先行感染	12
6) 二次性糸球体疾患との鑑別	12
2 検査所見	13
1) 尿所見異常	13
2) 血液所見異常	15
3 特発性膜性腎症の責任抗原（PLA2R，THSD7A）	16
1) 責任抗原と病態形成機序	16
2) 診断用バイオマーカーとしての血中自己抗体および腎組織での抗原染色像	16
3) 血中自己抗体の測定と診断	16
4) 腎組織の染色と診断	17
5) 血中自己抗体の感度と特異度	17
6) 腎組織における抗原の強染色性現象の感度と特異度	17
<b>III 疫学・予後</b>	<b>18</b>
1 発生率・有病割合，年齢別・性別・病因別割合	18
1) 発生率・有病割合	18
2) 年齢別・性別・病因別割合	19
2 寛解率・再発率	23
1) 微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）	23
2) 巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）	25

3) 膜性腎症 (MN).....	25
4) 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN).....	26
3 予後・合併症.....	28
1) 腎予後.....	28
2) 生命予後と死因.....	29
3) 合併症発生率.....	30

## IV 治療

1 治療に関する CQ.....	36
【微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症】.....	36
CQ 1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は尿蛋白減少・急性腎障害の悪化抑制に推奨されるか？.....	36
CQ 2 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	38
CQ 3 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	39
CQ 4 巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	40
CQ 5 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	42
CQ 6 ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対する免疫抑制薬の併用は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	44
CQ 7 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	46
CQ 8 膜性腎症に対するステロイド単独治療は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	48
CQ 9 膜性腎症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	49
CQ 10 膜性腎症に対するミゾリピンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	51
CQ 11 膜性腎症に対するアルキル化薬は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	52
CQ 12 非ネフローゼ型膜性腎症に対する支持療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	54
【ステロイド使用方法】.....	56
CQ 13 全身性浮腫がある症例ではステロイドの経静脈的投与が推奨されるか？.....	56
CQ 14 ステロイド投与方法として隔日投与は副作用軽減に推奨されるか？.....	56
CQ 15 ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療より減量して使用することが推奨されるか？.....	57
CQ 16 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間に目安はあるのか？.....	59
【新規保険適用（頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ）となった免疫抑制薬の効果】.....	60
CQ 17 リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？.....	60
【保険適用外（2017年度ガイドライン作成現在）の免疫抑制薬の効果】.....	62
CQ 18 ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？.....	62
CQ 19 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？.....	64
【高齢者ネフローゼ症候群】.....	66
CQ 20 高齢者ネフローゼ症候群の治療に免疫抑制薬は推奨されるか？.....	66
【補助療法・支持療法】.....	69
CQ 21 レニン・アンジオテンシン系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？.....	69

CQ 22	利尿薬はネフローゼ症候群の浮腫軽減に対して推奨されるか？	71
CQ 23	アルブミン製剤はネフローゼ症候群の低蛋白血症改善を目的として推奨されるか？	72
CQ 24	抗血小板薬・抗凝固薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少と血栓予防に推奨されるか？	74
CQ 25	スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？	76
CQ 26	エゼチミブはネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？	77
CQ 27	LDL アフェレシスは難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？	78
CQ 28	体外限外濾過法 (ECUM) はネフローゼ症候群の難治性浮腫・腹水に対して推奨されるか？	79
CQ 29	ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防に ST 合剤は推奨されるか？	79
CQ 30	ネフローゼ症候群の感染症予防に免疫グロブリン製剤は推奨されるか？	81
CQ 31	ネフローゼ症候群の治療で抗結核薬の予防投与は推奨されるか？	82
CQ 32	B 型肝炎合併ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法は推奨されるか？	83
	<b>【生活指導・食事指導】</b>	85
CQ 33	膜性腎症の癌合併率は一般人口より高いのか？	85
CQ 34	ネフローゼ症候群における安静・運動制限は推奨されるか？	87
CQ 35	ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群に予防接種は推奨されるか？	88
CQ 36	ネフローゼ症候群における大腿骨骨頭壊死の予防法はあるのか？	90
CQ 37	ネフローゼ症候群の発症・再発予防に精神的ストレス回避は推奨されるか？	92
CQ 38	ネフローゼ症候群における脂質制限食は脂質異常と生命予後改善に推奨されるか？	93
<b>2</b>	<b>食事指導</b>	95
1)	食塩制限	95
2)	たんぱく質制限	96
3)	エネルギー摂取	96
<b>3</b>	<b>治療解説と治療アルゴリズム</b>	98
1)	微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の治療	98
2)	巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の治療	100
3)	膜性腎症の治療	102
4)	膜性増殖性糸球体腎炎	104
5)	補助療法・支持療法	104
6)	生活指導・食事指導	105
<b>4</b>	<b>薬剤の作用機序と副作用</b>	107
1)	副腎皮質ステロイド	107
2)	免疫抑制薬	110
3)	今後の研究課題	114
	<b>略語表</b>	116
	<b>索引</b>	118

# 前 文

ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017 作成小委員会  
責任者 柴垣 有吾

## 1. 本ガイドライン作成の背景

成人ネフローゼ症候群に関する診断と治療法の研究は、厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班により進められてきた。1973年度に診断基準が発表され、続いて治療効果判定基準が1974年度に発表された。この研究班の活動は続き、1999年には難治性ネフローゼ症候群の定義が定められた。その定義は「種々の治療(副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の使用は必須)を施行しても、6カ月の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解I型に至らないもの」とされた。

2002年になり、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会により「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」として診断と治療のガイドラインが初めて発表された。この診療指針がわが国初の成人ネフローゼ症候群に関する本格的ガイドラインといえる。またその後、同分科会は2011年に第2次改訂版を「ネフローゼ症候群診療指針」として発表した。さらに前回、Mindsのガイドライン作成方針を基に、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目的として、clinical questions(CQ)方式を採用した第3次改訂版である「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」の作成が行われ、発刊に至った。

さらに今回、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」のマイナー改訂版として、2012～2015年に蓄積した知見(厚労省研究班やJ-KDR/J-RBR, JNSCSなどのコホート研究からの疫学的知見に加え、既存のCQの文献的Updateを加えることを主たる目的として、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」を発刊することとなった。

一方、国際的なガイドラインとしては、2012年にKDIGO(Kidney Disease Improving Global Out-

come)から「糸球体腎炎のためのKDIGO診療ガイドライン」<sup>1)</sup>が発表された。このような国際的ガイドラインも発表されるなかで、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」および、そのマイナー改訂版である「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」は、国際的ガイドラインの内容も意識して作成された。ただし、日本人独自の、現在に至る腎疾患に対する診療体系あるいは既報のネフローゼ症候群に関する診療指針も参考にして、実臨床に見合ったガイドラインの内容作成を意図とした。

## 2. 本ガイドライン作成の目的と、想定利用者および社会的意義

「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン」は、ネフローゼ症候群の診断と治療に携わる医師の診療指針となることを目的に作成された。腎臓専門医のみならず、非専門医の日常診療にも役立つような情報を網羅した。

前半には、ネフローゼ症候群の教科書的知識を紹介し、後半では、治療にかかわるさまざまな臨床的疑問(CQ: clinical question)を提示し、その疑問に回答する形式でステートメントが記載されている。各ステートメントには推奨の強さとそれを裏付けるエビデンスの強さが明記されているが、これは後述するようにMindsの「診療ガイドライン作成マニュアル」に準拠した形をとっており、実践的治療の現場での意思決定に役立つように工夫されている。今回のCQとそのステートメントを踏まえて、最後に治療方針をまとめて提示している。この治療方針は、過去のガイドラインの治療指針も踏まえている。新しい治療方針は、ネフローゼ症候群の患者を目の前にして、治療方針の選択を考える場合の参考になるように、アルゴリズムも用いて理解しやすい

ように作成されている。

特に成人ネフローゼ症候群の治療に関しては、高いレベルのエビデンス論文は少なく、また論文にエントリーされている症例数も少ないのが現状である。したがって、本ガイドラインに示された治療方針は、絶対的にあるいは一律に医師の診療行為を縛るものではなく、日常診療での意思決定の補助になることを期待して作成されている。高齢化が進み、さまざまな合併症を有するネフローゼ症候群患者も多く、個々の症例の治療に関しては個別化判断も必要である。また、本ガイドラインは、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。この点を明記しておく。

### 3. 本ガイドラインが対象とする患者

本ガイドラインでは、主に成人の一次性ネフローゼ症候群の患者を対象としている。しかし、本ガイドライン作成の過程で、成人においてエビデンス論文がない場合は、小児ネフローゼ症候群症例のエビデンス論文を引用した。また、一部、非ネフローゼ症候群症例について記載した部分がある。また、腎移植後の再発性ネフローゼ症候群、妊娠に伴うネフローゼ症候群は基本的に対象外となっている。妊娠症例のネフローゼ症候群に関しては、「日本腎臓学会編：腎疾患患者の妊娠—診療の手引き」を参照してほしい。

### 4. 作成手順

今回は、前ガイドライン(エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014)のマイナー改訂との位置づけであり、新規のCQの策定は行わず、既存CQのエビデンスのUpdateとその結果として、必要に応じた推奨の変更を行うことを目的とした。

また、前回のガイドラインとは推奨グレードのつけ方が代わり、新しいMindsマニュアル(Minds診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 公益財団法人日本医療機能評価機構)に沿って、GRADEに準拠したものとなっている(詳細は6を参照)。

文献検索は、前ガイドラインの文献検索の最終月が2012年7月であることから、原則として、2012年8月～2015年7月までの3年間の文献を検索した。加えて、検索漏れが少なからず発生するため、

ハンドサーチでも必要な論文を選択した。特に、重要な論文は2015年8月以降のものも取り上げた。

2016年12月～2017年1月の間に、指定査読者および指定学会・団体に査読を依頼した。同時に、日本腎臓学会会員からも広くパブリック・コメントを求めた。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正し最終原稿とした。本ガイドラインおよび査読意見とパブリック・コメントに対する回答は、日本腎臓学会のホームページ上に公開した。

### 5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインの内容は「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013」の第11章(ネフローゼ症候群)および「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014」と連動している。また、厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「進行性腎障害に関する調査研究」の研究内容の多くを二次資料として採用し、連動する形とした。

今回、構造化抄録は作成していない。

### 6. エビデンスレベルの評価と、それに基づくステートメントの推奨グレードのつけ方

各CQに対して収集し得たすべての研究報告をアウトカム・研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたエビデンス総体を、臨床経験の豊富なワーキング・グループ委員が複数名以上で評価し、そのエビデンスレベルをA・B・C・Dの4段階で評価した。その基準は以下の通りである。

- A(強)：効果の推定値に強く確信がある。
- B(中)：効果の推定値に中等度の確信がある。
- C(弱)：効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D(とても弱い)：効果の推定値がほとんど確信できない。

さらに、益と害のバランス、保険適用やコスト、実地臨床上のエビデンス・プラクティスギャップなどを総合的に判断し、推奨の強さを複数名で決定した。推奨の強さは「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する(提案する)とし、エビデンス・レベルや臨床実態の観点から、明確な推奨がどうしても不適切・不可能であると判断した場合には「(推奨)なし」とした。

## 7. 主な改訂点

- 2012年7月以降に発表された新たなエビデンスを追加して再度CQに対する推奨を検討し、必要に応じて本文の内容を修正した。
- CQを見直して一部修正するとともに、一部のCQの表現を修正した。
- 推奨グレードはGRADEシステムに準拠した形に変更した。
- 2012～2015年に蓄積した疫学データ(J-RBR/L-KDR, JNSCSなど)からの知見を追加した。
- 主要構成疾患の疾患概念の記載を第1章に追加した。
- リツキシマブに関するCQを保険適用外の薬剤のコーナーから移動した。

## 8. 資金源と利益相反

本ガイドラインの作成のための資金はすべて日本腎臓学会が負担した。この資金は、会合のための交通費、会場費等に使用された。費用削減のため、多

くの会議はWeb会議で行い、Face to Faceの会議は学会期間中などになるべく限定した。旅費は、Face to Faceの会議の際に、遠方(関東・関西などの地域をまたがる移動)からの出席者に対し、支払われた。本ガイドラインの作成委員には全く報酬は支払われていない。

作成にかかわったメンバー全員(査読委員も含む)から学会規定に則った利益相反に関する申告書を提出してもらい、日本腎臓学会で管理している。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに、学会員に公開しそのパブリック・コメントを参考にして推敲を進めた。

## ● 引用文献

1. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.

# CQとステートメント・推奨グレードのまとめ

## Ⅳ 治療

### 1 微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症

#### CQ 1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は尿蛋白減少・急性腎障害の悪化抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 1B** 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬は、初回治療において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

**推奨グレード 1D** 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり推奨する。

**推奨グレード なし** ステロイド経静脈投与(パルス療法)は、重篤な腸管浮腫があり経口ステロイドの内服吸収に疑問がある場合は考慮してもよい。

#### CQ 2 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンとステロイドの併用は、再発例において尿蛋白減少に有効であり提案する。

**推奨グレード なし** 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン単独使用は、尿蛋白減少に有効である可能性があるが、ステロイド単独使用と比較して完全寛解率は低い可能性がある。

**推奨グレード なし** 腎機能低下抑制効果は明らかでない。

#### CQ 3 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は、初回治療において尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり提案する。

**推奨グレード なし** ステロイドパルス療法は、腸管浮腫が顕著な重症例で考慮されることがある。

#### CQ 4 巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2B** ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは、ステロイドとの併用により尿蛋白減少に有効であり提案する。

**推奨グレード なし** 腎機能低下抑制効果も期待される。

**CQ 5** 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 成人の微小変化型ネフローゼ症候群あるいは巣状分節性糸球体硬化症で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスポリン，シクロホスファミドの追加は，尿蛋白減少に有効であり提案する。

**推奨グレード 2D** ミゾリビンは，小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが，成人の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし，症例により使用が考慮される。

**推奨グレード なし** シクロスポリン，シクロホスファミド，ミゾリビンの追加は腎機能低下抑制に有効であるか明らかでない。

**CQ 6** ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対する免疫抑制薬の併用は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2B** ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドへのシクロスポリンの追加併用は，尿蛋白減少および腎機能低下抑制に有効であり提案する。

**推奨グレード 2D** ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドへのタクロリムス（保険適用外）の追加併用は，尿蛋白減少および腎機能低下抑制に対する有効性が示唆される。

**推奨グレード なし** そのほかの免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうかは明らかでない。

**CQ 7** ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいはレニン・アンジオテンシン系阻害薬などによる支持療法を，一部の症例では非ネフローゼレベルまで尿蛋白減少がみられるため提案する。しかし，高度尿蛋白持続症例では腎不全に至る可能性が高いため推奨されない。

**CQ 8** 膜性腎症に対するステロイド単独治療は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2D** 膜性腎症に対するステロイド単独治療を，支持療法と比較して有効である可能性があるため提案する。

**CQ 9** 膜性腎症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 1C** 膜性腎症に対するステロイドとシクロスポリンの併用は，尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

**CQ 10** 膜性腎症に対するミゾリビンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2D** ステロイド療法に抵抗性の膜性腎症に対するミゾリビンの併用は，尿蛋白減少に有効である可能性はあり提案する。腎機能低下抑制効果は明らかでない。

**CQ 11** 膜性腎症に対するアルキル化薬は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2B** 膜性腎症に対する副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用療法は，尿蛋白減少，腎機能低下抑制に有効であり提案する。ただし，副作用の頻度が高く，また日本人でのエビデンスは少ないため，使用に関しては慎重な判断が必要である。

**CQ 12** 非ネフローゼ型膜性腎症に対する支持療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 非ネフローゼ型膜性腎症に対するレニン・アンジオテンシン系阻害薬は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる可能性があり、提案されるが、腎機能低下抑制に有効かは明らかではない。脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、尿蛋白減少効果や腎機能低下抑制効果については明らかではない。

**2** ステロイド使用方法**CQ 13** 全身性浮腫がある症例ではステロイドの経静脈的投与が推奨されるか？

**推奨グレード なし** 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイドの経静脈的投与を考慮してもよい。

**CQ 14** ステロイド投与方法として隔日投与は副作用軽減に推奨されるか？

**推奨グレード なし** 成人ネフローゼ症候群において、ステロイドの隔日投与による副作用軽減の有効性は明らかでない。

**CQ 15** ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療より減量して使用することが推奨されるか？

**推奨グレード なし** ネフローゼ症候群再発時の副腎皮質ステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する意見に分かれている。

**CQ 16** ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間に目安はあるのか？

**推奨グレード 2C** ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間を設けることを提案する。成人のネフローゼ症候群寛解後の維持療法期間に関しては、病型と個々の病態に応じて判断することを提案する。

**3** 新規保険適用(頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ)となった免疫抑制薬の効果**CQ 17** リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2D** リツキシマブは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではないが、頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり、考慮してもよい(頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群において保険適用)。

**4** 保険適用外(2017年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果**CQ 18** ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

**推奨グレード 2C** ミコフェノール酸モフェチルは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(保険適用外)。

**CQ 19** アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

**推奨グレード 2D** アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して有効であるかどうか検証は不十分で明らかでなく、第一選択薬としては推奨しないが、第二選択薬として、ステロイド薬の減量目的、あるいはステロイド抵抗性症例に対して使用を考慮することを提案する。

**4 高齢者ネフローゼ症候群****CQ 20** 高齢者ネフローゼ症候群の治療に免疫抑制薬は推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 高齢者ネフローゼ症候群に対して、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する(ただし、高齢者ネフローゼ症候群に関しては、免疫抑制薬の有効性と安全性のバランスは十分に明らかではない)。

**5 補助療法・支持療法****CQ 21** レニン・アンジオテンシン系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

**推奨グレード 1B** 高血圧を合併するネフローゼ症候群に対して、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の投与を推奨する。

**CQ 22** 利尿薬はネフローゼ症候群の浮腫軽減に対して推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 浮腫を合併したネフローゼ症候群の患者に対して経口利尿薬、特にループ利尿薬を投与することを提案する。

**推奨グレード 2C** 浮腫を合併したネフローゼ症候群で経口利尿薬の効果が不十分な患者に対して、静注利尿薬を投与することを提案する。

**CQ 23** アルブミン製剤はネフローゼ症候群の低蛋白血症改善を目的として推奨されるか？

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群の患者に対してアルブミン製剤の投与を行わないことを提案する。

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群で重篤な循環不全や大量の胸水・腹水を呈する患者に対してアルブミン製剤を投与することを提案する。

**CQ 24** 抗血小板薬・抗凝固薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少と血栓予防に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** ネフローゼ症候群の蛋白尿に対して抗血小板薬・抗凝固薬を投与しないことを提案する。

**推奨グレード 2C** ネフローゼ症候群の血栓予防のために抗凝固薬を投与することを提案する。

**推奨グレード 2C** ネフローゼ症候群の血栓予防のために抗血小板薬を投与しないことを提案する。

**CQ 25** スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？

**推奨グレード 1C** スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善に有効であり使用を推奨する。ただし、心血管系疾患の発症を予防し生命予後改善効果があるかは明らかではない。

**CQ 26** エゼチミブはネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？

**推奨グレード** なし エゼチミブによるネフローゼ症候群における脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかではない。

**CQ 27** LDLアフェレシスは難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

**推奨グレード** 2C LDLアフェレシスは、高LDLコレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し、一部の症例にて有効であり、実施を条件付きで提案する。

**CQ 28** 体外限外濾過法(ECUM)はネフローゼ症候群の難治性浮腫・腹水に対して推奨されるか？

**推奨グレード** 2C 薬物療法によるコントロールが困難な難治性浮腫や腹水に対して、体外限外濾過法(ECUM)による除水効果が期待されるため使用を考慮する。

**CQ 29** ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防にST合剤は推奨されるか？

**推奨グレード** 2D ネフローゼ症候群のニューモシスチス肺炎予防として、ST合剤の投与を提案する。

**CQ 30** ネフローゼ症候群の感染症予防に免疫グロブリン製剤は推奨されるか？

**推奨グレード** 2C 低ガンマグロブリン血症があるネフローゼ症候群に対して、免疫グロブリン製剤の投与を条件付きで提案する(予防投与は保険適用外)。

**CQ 31** ネフローゼ症候群の治療で抗結核薬の予防投与は推奨されるか？

**推奨グレード** 2D 潜在性結核感染症を合併した免疫抑制療法中のネフローゼ症候群に対して、抗結核薬の投与を提案する。

**CQ 32** B型肝炎合併ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法は推奨されるか？

**推奨グレード** 2C B型肝炎ウイルス感染を合併したネフローゼ症候群に対して、肝炎ウイルス治療してから免疫抑制療法を開始することを提案する。

**6 生活指導・食事指導****CQ 33** 膜性腎症の癌合併率は一般人口より高いのか？

**推奨グレード** なし わが国の膜性腎症の癌合併率は欧米ほど高率ではないが、一般人口との比較は明らかでない。

**CQ 34** ネフローゼ症候群における安静・運動制限は推奨されるか？

**推奨グレード** 1D ネフローゼ症候群における安静・運動制限の有効性は明らかではないので、一律には行わないことを推奨する。

**CQ 35** ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群に予防接種は推奨されるか？

**推奨グレード** 1C ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ患者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する。

**CQ 36** ネフローゼ症候群における大腿骨骨頭壊死の予防法はあるのか？

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群における予防策の検討は見当たらない。ステロイドの使用量を必要最小限とすることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

**CQ 37** ネフローゼ症候群の発症・再発予防に精神的ストレス回避は推奨されるか？

**推奨グレード 2D** 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防に精神的ストレス回避が有効であり、これらの病型では再発予防に精神的ストレス回避を推奨する。ただし、成人ネフローゼ症候群では再発予防に精神的ストレス回避が有効かは明らかでない。

**CQ 38** ネフローゼ症候群における脂質制限食は脂質異常と生命予後改善に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症改善に有効であり推奨する。ただし、ネフローゼ症候群患者の生命予後を改善するかどうかは明らかでない。

## 要約

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白とこれに伴う低蛋白血症を特徴とする症候群である。尿蛋白量と低アルブミン血症の両所見が基準を満たした場合に診断し、明らかな原因疾患がないものを一次性、原因疾患をもつものを二次性に分類する。本症候群では大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する浮腫、腎機能低下、脂質異常症、凝固線溶系異常、免疫異常症などさまざまな症状を伴う。治療の効果は、治療後一定時期の尿蛋白量により判定する。

## 1) 疾患概念・定義(診断基準・治療効果判定基準)

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白漏出とこれに伴う低蛋白(低アルブミン)血症を特徴とする症候群である。

ネフローゼ症候群では腎機能障害(急性腎障害含む)の他、蛋白喪失に伴う合併症として浮腫、脂質異常症、血液凝固異常(血栓傾向)、内分泌異常、免疫不全、易感染性などさまざまな異常を生じる。

平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班による「ネフローゼ症候群診療指針の診断基準」では、蓄尿(24 時間尿)あるいは随時尿(gCr 換算: グラム・クレアチン換算)による尿蛋白量と血清アルブミン値を用いて、表 1 のように定められている<sup>1)</sup>。このうち、尿蛋白量と低アルブミン血症の両所見を満たすことが本症候群の診断必須条件であり、血清総蛋白の低値、浮腫・脂質異常症は参考所見として定義される。世界的なガイドラインである KDIGO 診療ガイドラインでも、厚生省研究班ガイドラインと同じカット

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿: 3.5 g/日以上が持続する。  
(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)
2. 低アルブミン血症: 血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。  
血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症(高 LDL コレステロール血症)

注: 1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。

- 2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。
- 3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。
- 4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

オフ値での尿蛋白量と低アルブミン血症の両所見を満たすことが本症候群の診断必須条件であるが、さらに浮腫も必須条件となっている<sup>2)</sup>。

上記「ネフローゼ症候群診療指針の診断基準」では、治療開始後一定期間(1 カ月および 6 カ月)での尿蛋白量(寛解・無効)による治療効果判定基準(表 2)および、その治療反応による本症候群の分類(表 3)も定義している。

小児におけるネフローゼ症候群の定義は成人のも

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

<p>治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・完全寛解：尿蛋白&lt;0.3 g/日</li> <li>・不完全寛解Ⅰ型：0.3 g/日≤尿蛋白&lt;1.0 g/日</li> <li>・不完全寛解Ⅱ型：1.0 g/日≤尿蛋白&lt;3.5 g/日</li> <li>・無効：尿蛋白≥3.5 g/日</li> </ul>
---

注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。

2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解Ⅰ型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。

3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。

4) 欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもがあるが、日本の判定基準には含まない。

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らない場合とする。</li> <li>・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らないものとする。</li> <li>・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。</li> <li>・頻回再発型ネフローゼ症候群：6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。</li> <li>・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。</li> </ul>
---

表 4 小児におけるネフローゼ症候群の定義

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ネフローゼ症候群：高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40 mg/時/m<sup>2</sup>以上)+低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)</li> <li>2. ステロイド感受性ネフローゼ症候群：プレドニゾン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの</li> <li>3. 再発：寛解後尿蛋白 40 mg/時/m<sup>2</sup>以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dL 以上を 3 日間示すもの</li> </ol>
---

のと異なり、日本小児腎臓病学会小児一次性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版で以下の

表 5 一次性・二次性ネフローゼ症候群を呈する疾患

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 一次性ネフローゼ症候群             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 微小変化型ネフローゼ症候群</li> <li>b. 巣状分節性糸球体硬化症</li> <li>c. 膜性腎症</li> <li>d. 増殖性糸球体腎炎 メサングウム増殖性糸球体腎炎(IgA 腎症を含む)、管内増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性(壊死性)糸球体腎炎</li> </ol> </li> <li>2. 二次性ネフローゼ症候群             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 自己免疫疾患：ループス腎炎、紫斑病性腎炎、血管炎</li> <li>b. 代謝性疾患：糖尿病性腎症、リポ蛋白腎症</li> <li>c. パラプロテイン血症：アミロイドーシス、クリオグロブリン、重鎖沈着症、軽鎖沈着症</li> <li>d. 感染症：溶連菌、ブドウ球菌感染、B 型・C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルス B19、梅毒、寄生虫(マラリア、シストゾミア)</li> <li>e. アレルギー・過敏性疾患：花粉、蜂毒、ブユ刺虫症、ヘビ毒、予防接種</li> <li>f. 腫瘍：固形癌、多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、白血病</li> <li>g. 薬剤：プシラミン、D-ペニシラミン、金製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬</li> <li>h. そのほか：妊娠高血圧腎症、放射線腎症、移植腎(拒絶反応、再発性腎炎)、collagenofibrotic glomerulonephropathy</li> <li>i. 遺伝性疾患 Alport 症候群、Fabry 病、nail-patella 症候群、先天性ネフローゼ症候群(Nephrin 異常)、ステロイド抵抗性家族性ネフローゼ症候群(Podocin, CD2AP, α-ACTN4 異常)</li> </ol> </li> </ol>
---

(文献 4)より引用、一部改変)

通りに定められている<sup>3)</sup>(表 4)。

**2) 構成疾患**

ネフローゼ症候群は、一次性(原発性)ネフローゼ症候群と、そのほかの原因疾患に由来する二次性(続発性)ネフローゼ症候群に大別される<sup>a)</sup>(表 5)<sup>4)</sup>。

一次性ネフローゼ症候群は原発性糸球体腎炎である微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)、巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)、膜性腎症(membranous nephropathy: MN)および増殖性腎炎(メサングウム増殖型、管内性増殖型、膜

性増殖型および半月体形成型)に起因する。

二次性ネフローゼ症候群は自己免疫疾患、代謝性疾患、感染症、アレルギー・過敏性疾患、腫瘍、薬剤、遺伝性疾患などに起因して発症する。

### 3) 病態生理

本症候群では高度の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症、そして浮腫、腎機能低下、脂質異常症、凝固線溶系異常、免疫異常症などがみられるが、その病態生理について、現在想定されている機序を記す。

#### 1. 蛋白尿

正常糸球体では、4 g/dL 近いアルブミンを含有する 150 L 近い血液を濾過しているにもかかわらず、アルブミンは 1 日に 1~2 g が濾過されるにすぎず、濾過されたアルブミンもそのほとんどが近位尿細管でメガリン・キューブリンによる Endocytosis により再吸収されるため、最終的な尿アルブミン量は 30 mg/日未満となる。近年では、この近位尿細管でのアルブミン再吸収の重要性も指摘され<sup>5)</sup>、近位尿細管の異常がネフローゼを生じるとの説も提唱されているが<sup>4)</sup>、多くのネフローゼ症候群では、糸球体上皮細胞(および基底膜)が形成する糸球体係蹄およびスリット膜の糖鎖荷電によるチャージバリア機能や係蹄壁の網状構造や足突起間のスリット膜の分子篩によるサイズバリア機能などの異常が主因とされている<sup>6)</sup>。

#### 2. 低アルブミン血症・低蛋白血症

本症候群における低アルブミン血症発症のメカニズムは、まだ詳細不明である。もちろん、アルブミンが尿中に漏出することが主要因であることは間違いないが、肝でのアルブミン産生は代償的に増加するはずで、実際、2次性巣状分節性糸球体硬化症などの一部の疾患では、ネフローゼ域の多量蛋白尿があっても、血清アルブミン値は正常か軽度低下にとどまる例もある<sup>7)</sup>。肝での代償的蛋白産生を抑制する炎症性サイトカインなどのシグナルが本症候群で出ている可能性などが推定されている。

アルブミン以外にも蛋白の漏出は顕著となり得る。免疫グロブリンのなかでも、特に分子量の小さ

い IgG は尿中へ漏出し低値となる。さらに抗凝固・線溶系蛋白(アンチトロンビンⅢ, プラスミノゲン), 補体成分, 微量元素(鉄, 銅, 亜鉛)結合蛋白, ホルモン(エリスロポエチン, T3, T4)やビタミン(ビタミン D<sub>3</sub>)の尿中への漏出もみられ, これらの血中レベルは低下し, これらが凝固異常や内分泌異常(甲状腺機能低下, 骨代謝異常, 貧血), 低栄養, 易感染性などに影響していることが示唆されている。

#### 3. 浮腫

浮腫の形成機序として循環血液量の低下を主体とする機序(underfilling 説)と Na 貯留による循環血液量増加に基づく機序(overfilling 説)の2つが提唱されているが, 原因疾患や病態(低アルブミン血症の程度など)によっても違う可能性がある。

##### ▶ A. Underfilling 説

低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧低下により, 血漿から間質への体液移動が促進され浮腫が形成される。同時に有効循環血液量減少のためレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAA系), 交感神経系亢進, 抗利尿ホルモン(AVP)分泌促進, 心房ナトリウム利尿ペプチド分泌抑制による尿細管での水・Na再吸収亢進が生じる。これらによる体内総水分量増加により血漿膠質浸透圧低下がさらに促進され, 組織間質における浸透圧・静水圧差の不均衡により浮腫が増悪するとの考え方である。理論的には尤もらしく, また, RAA系やAVP亢進などを認めたり, アルブミン投与による浮腫が改善する症例の存在などはこれらを支持する所見と考えられた。一方で, 低アルブミン血症では細胞間質の膠質浸透圧も低下していること, ネフローゼ症候群の治療過程では血清アルブミン値の改善の前に浮腫は改善することが多いことなどから, 実際には腎機能は正常で, 急性かつ高度低アルブミン血症(血清アルブミン<1~1.5 g/dL)を呈するような微小変化群ネフローゼ症候群など限られた場合での話であるとも考えられている。

##### ▶ B. Overfilling 説

循環血液量は正常もしくは増加, 膠質浸透圧低下と併せて間質への体液移動が促進されるとの考え方である。この機序としては①Na-K ATPase ポンプの活性化や遠位尿細管でのプラスミンの活性亢進な

どに起因する上皮 Na チャネルの活性化による Na 再吸収の亢進, ②Na 利尿ペプチドへの反応性低下による Na 排泄障害, などが想定されている。さらには, 特に腎機能低下例においては, 糸球体係蹄での水濾過能の低下 (filtration fraction : FF の低下) も関与していることが想定されている。

治療としてはループ系を中心とする利尿薬の使用が有効であり, 推奨されるが, アルブミン製剤に関しては有効性が証明されておらず, 寛解までの期間を延長させる可能性や, 費用対効果の問題や, 感染症リスクなどから積極的には推奨されない(治療の項参照)。

#### 4. 腎機能低下(慢性腎臓病, 急性腎障害)

蛋白尿の持続が慢性的な腎機能低下につながることはよく知られた事実であり, 実際, 完全寛解に至らないネフローゼ症候群においては, 発症後数年において腎機能障害が認められる例が多いことが, わが国からの報告でも明らかになっている<sup>b)</sup>(本書疫学・予後の項を参照, 平均 28 カ月の観察で微小変化群 3%, 膜性腎症 10%, 巣状分節性糸球体硬化症 11%, その他 29%)。

また, 急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) がネフローゼ症候群に合併する例も多い。これらには増殖性腎炎症候群(急速進行性糸球体腎炎, 急性腎炎含む)に伴うもののほか, NSAIDs などの薬剤性 AKI もあるが, ネフローゼ症候群自体による AKI もある。特に, 微小変化群ネフローゼ症候群において発症率が 30~40% 程度と高く, 高度低アルブミン血症や高齢, 男性などがリスクとしてあげられ, また, AKI は寛解までの時間を延長させる要因であることが示されている<sup>8,9)</sup>。わが国からの報告では微小変化群ネフローゼ症候群 53 例中 20 例 (37.7%) に AKI を認め, 4 週以内の完全寛解達成率を 64% 低下させることが明らかにされている<sup>10)</sup>。これは感染症リスクの高い高齢者のステロイド曝露量増加につながるという意味で, 重要な問題であると考えられる。

#### 5. 脂質異常症

高 LDL コレステロール血症や高トリグリセリド血症に代表される脂質異常症は, ネフローゼ症候群の診断基準における参考所見にあげられるほどに高頻度かつ高度に認められる合併症である。HDL コ

レステロールは一見正常であるが, 構造的・機能的異常を生じ, コレステロール輸送異常をきたす。この病態は完全には解明されていないが, 尿中喪失による lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) 欠乏症や血漿コレステロールエステル輸送蛋白の高値などの関与が示唆されている<sup>11)</sup>。これらの異常は内皮傷害, 炎症惹起, 動脈硬化促進などにつながるため, 長期に持続する場合にはスタチン製剤などによる治療も検討されるが, 治療による心血管病予防効果や予後改善効果は十分に証明されていない(治療の項参照)。

#### 6. 凝固線溶系異常(凝固亢進状態, 動静脈血栓症)

ネフローゼ症候群では凝固線溶系の異常により, 凝固亢進状態となり動静脈血栓症のリスクが増大することが認められている。オランダのネフローゼ症候群 298 例の後方視的観察研究の結果では, 動・静脈血栓症の発症率はそれぞれ年 1.48%, 1.02% であった<sup>12)</sup>。血栓症のリスクとしては, 膜性腎症, 高度蛋白尿 (1 g/日上昇につき, 約 2 倍のリスク上昇), 高度低アルブミン血症 (血清アルブミン < 2.8 g/dL) などがあげられ, 膜性腎症での血栓症発症割合は 7~8% と報告されている<sup>13,14)</sup>。

本病態は凝固系と線溶系のバランス異常(前者の亢進と後者の抑制)によると考えられ, フィブリノゲンや II, V, VII, X などの凝固因子の肝合成増加や尿中への抗凝固因子(アンチトロンビン III, 遊離型プロテイン S)の漏出, 線溶系蛋白(プラスミノゲン)の漏出と  $\alpha$ 1-アンチトリプシン増加, さらに血小板凝集能亢進などが起こる。これに加えて, 血管内脱水による血液濃縮, ステロイド薬などによる凝固能亢進が起こる結果と考えられる<sup>15)</sup>。

日本血栓止血学会による「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」<sup>c)</sup>では, ネフローゼ症候群は内科系疾患のなかで中等度のリスク疾患であり, 予防法としては, 長期臥床の際は弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法での対応が推奨されている。抗凝固薬による血栓症予防は保険適用でなく, 予防効果のエビデンスレベルも高いものはないが, その結果の重大さを考慮すると, ハイリスク症例では使用が検討され得る(治療の項

参照)。

## 7. 免疫異常症, 感染症

ネフローゼ症候群患者は感染症の高リスクであることが知られている<sup>16)</sup>。実際, 小児ネフローゼ症候群患者の死因として感染症は重要であったし, 最近のわが国での調査においても, ネフローゼ症候群患者の死因として感染症は特に高齢者において重要な位置を占めていることが示されている<sup>b)</sup>(疫学・予後の項参照)。

この理由として, 尿中喪失に伴う低 $\gamma$ グロブリン血症と補体関連蛋白などの低下による細菌に対するオプソニン効果低下や, 細胞性免疫では疾患自体に起因すると考えられる T リンパ球反応不全や, 副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の使用に伴う T リンパ球, B リンパ球機能抑制による免疫力の低下の影響などが考えられている。

感染症の治療としての $\gamma$ グロブリン製剤の効果に関するエビデンスは非常に弱い, 低 $\gamma$ グロブリン血症を呈する重症感染症においては使用を検討してもよいと考えられる。なお, 感染症に対する $\gamma$ グロブリン製剤の予防投薬の効果を示す論文はあるもののエビデンスレベルは低く<sup>16)</sup>, 弱い推奨となっている(治療の項参照)。

### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, etiology, cause, pathogenic mechanism)で2012年7月までの期間で検索したものをベースと

し, 今回の改訂に際し, 2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した, また一部2016年5月までの論文を取り入れた。

### ● 参考にした二次資料

- 日本腎臓学会編集委員会編. 初学者から専門医までの腎臓学入門改訂第2版, 東京医学社, 2009
- 平成27年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))分担研究報告書
- 日本血栓止血学会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン。

### ● 引用文献

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 79-122.
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO)Glomerulonephritis Work Group. Kidney Int Suppl 2012 ; 2 : 139-274.
- 日本小児腎臓病学会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版
- Russo LM, et al. Kidney Int 2007 ; 71 : 504-13.
- Dickson LE, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 443-53.
- Brinkkoetter PT, et al. Nat Rev Nephrol 2013 ; 9 : 328-36.
- Praga M, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 330-8.
- Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 445-53.
- Chen T, et al. Ren Fail 2011 ; 33 : 144-9.
- Komukai D, et al. Nephrology(Carlton) 2016 ; 887-92.
- Vaziri ND. Nat Rev Nephrol 2016 ; 12 : 37-47.
- Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.
- Barbour SJ, et al. Kidney Int 2012 ; 81 : 190-5.
- Lionaki S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 43-51.
- Barbano B, et al. Semin Thromb Hemost 2013 ; 39 : 469-76.
- Wu HM, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18 ; 4 : CD003964.

## 2 主要構成疾患の疾患概念

## ● 1) 微小変化型ネフローゼ症候群

## 1. 概念

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)は、小児に好発するが成人においても多く、わが国の一次性ネフローゼ症候群の約40%を占める重要な疾患である。糸球体の蛋白透過性亢進状態が生じ、選択性の高い蛋白尿を呈する。副腎皮質ステロイド薬に対する反応性は良好であり、90%以上の症例で寛解に至る<sup>1,2)</sup>が、再発が約30~70%程度にみられる<sup>1,3)</sup>。

## 2. 病因

病因として、T細胞の機能異常により糸球体の蛋白透過性亢進状態が生じることが一因と考えられており、実際、気管支喘息、アトピー性皮膚炎を有する患者に多くみられ、IgEが関与するI型アレルギーとの関連性がある。一方で、リツキシマブが有効な症例が存在することからB細胞も関与する可能性がある。多くは一次性であるが、ウイルス感染や非ステロイド系消炎鎮痛薬などの薬剤、ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍やアレルギーなどに合併することがある<sup>4)</sup>。

## 3. 疫学

日本腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR)の解析では、3,635例中の895例(24.6%)がネフローゼ症候群で、MCNSが33.2%で、さらに続発性(二次性)を除いた原発性(一次性)糸球体疾患643例でのMCNSの病型分類比率は46.2%であった。MCNSは若年層に多く、年齢とともに頻度が減少していくが、70歳以降で再びわずかな増加傾向が認められる<sup>5)</sup>。

## 4. 病理

光学顕微鏡所見上、糸球体に明らかな異常は認め

られず、蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の特異的な沈着はない。電子顕微鏡ではびまん性の足突起の消失のみがみられる。

## 5. 症候

臨床的には急激な発症が特徴であり、突然の浮腫をきたすことが多い。高度の蛋白尿や低アルブミン血症、脂質異常症が認められ、胸腹水の貯留をきたすこともある。成人において顕微鏡的血尿が観察されることはまれではなく、約20~30%に報告されている<sup>2,6,7)</sup>。急性腎不全をきたす症例もあり、高齢、高血圧、高度蛋白尿をきたす症例に多い<sup>6)</sup>。

## ● 2) 巣状分節性糸球体硬化症

## 1. 概念

巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)は、MCNSと同じような発症様式・臨床像をとりながら、しばしばステロイド抵抗性の経過をとり、最終的に末期腎不全にも至り得る難治性ネフローゼ症候群の代表的疾患である。初期には大部分の糸球体には変化を認めない一方で、主として傍髄部領域の糸球体(focal: 巣状)の一部分(segmental: 分節状)に硬化を認めるという病理形態学的特徴を有し、病期進行とともに硬化病変が広がっていく。典型的なネフローゼ症候群を発症する原発性(一次性)FSGSのほか、肥満関連腎症あるいは逆流性腎症など、形態学的に同じような組織像を示す続発性(二次性)FSGSの存在もよく知られている。

## 2. 病因

原発性FSGSの病因については現在もなお不明な部分が多いが、MCNSと同様に、主としてT細胞の機能異常に伴う糸球体上皮細胞障害が主要な機序の

1つとして想定されている。また、皮質部糸球体と傍髄部糸球体の循環動態の違いなど血行力学的要因も関与するとされる。一部の原発性 FSGS では糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる何らかの液性因子、あるいはそれを制御する因子が発症に関与する可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。近年、可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体 (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor: suPAR) が新規液性因子の候補として注目された<sup>9)</sup>が、否定的な報告も多く、今なお議論が続いている。そのほかに、ある種のウイルス、薬剤、悪性腫瘍、構造的・機能的適応反応などが FSGS の原因となり得る (表 6)<sup>10)</sup>。

### 3. 疫学

J-RBR の解析では、3,635 例中の 895 例 (24.6%) がネフローゼ症候群で、FSGS が 6.1% で、さらに続発性 (二次性) を除いた原発性 (一次性) 糸球体疾患 643 例での FSGS の病型分類比率は 8.6% であった。また年齢分布に関しては、若年層に多く年齢とともに頻度が減少し、70 歳代以降で再びわずかな増加傾向が認められ、MCNS と同じような傾向を示す<sup>11)</sup>。

### 4. 病理

FSGS の病理像は、糸球体の一部に認められる分節性硬化を特徴とする。病初期には、傍髄部の一部の糸球体にしか認められないため、腎組織が十分採取されないと診断に苦慮する場合がある。免疫染色では、免疫グロブリンの沈着を認めない場合も多いが、硬化部に IgM や C3 の沈着を認めることも少なくない。これは、糸球体基底膜の透過性亢進による高分子グロブリンの染み込みという非特異的な内皮下沈着である。電顕所見は、広範な足突起の消失が認められるほか、FSGS の特徴的な所見として、糸球体上皮細胞の剝離 (detachment) があげられる<sup>12)</sup>。FSGS では、病理形態的に診断される 5 つの亜型分類 [Columbia 分類: NOS (not otherwise specified), collapsing, tip, perihilar, cellular の 5 つの variant] が D'Agati らにより提唱され<sup>13)</sup>、3 年後の末期腎不全進行率は、collapsing variant が 47% と最も予後不良である一方、tip variant が 7% と最も予後良好であり、FSGS の大多数 (68%) を占める NOS は 20% であることが示されている<sup>14)</sup>。

表 6 巣状分節性糸球体硬化症の病因分類

原発性 (一次性) FSGS 液性因子の関与?
続発性 (二次性) FSGS
1. 家族性/遺伝性 以下の蛋白をコードする遺伝子の変異 nephrin, podocin, CD2-associated protein (CD2AP), $\alpha$ -actinin 4, transient receptor potential cation 6 (TRPC6), WT1, informin-2, phospholipase C $\epsilon$ 1, tetraspanin CD151, myosine 1e, apolipoprotein L1 (APO L1), coenzyme Q10 biosynthesis monooxygenase 6 (COQ6), parahydroxybenzoate polyprenyltransferase (CDQ2), laminin- $\beta$ 2
2. ウイルス感染 HIV-1, バルボウイルス B19, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, シミアンウイルス 40 (SV40)
3. 薬剤性 ヘロイン, インターフェロン, リチウム, ビスホスホネート (バミドロン酸), カルシニューリン阻害薬, 非ステロイド性抗炎症薬
4. 構造的・機能的適応反応
4-1. ネフロン減少を伴うもの (機能性ネフロン減少による) Oligonephronia, 超低出生体重児, 片腎, 腎形成不全, 膀胱尿管逆流性腎症, 腎皮質壊死後遺症, 外科的腎切除 慢性移植腎拒絶, 加齢性変化
4-2. 初期にはネフロン減少を伴わないもの (血行動態による) 高血圧, 急性または慢性の血管閉塞機序 (動脈塞栓, 微小血栓, 腎動脈狭窄), 筋肉量の増加 (ボディビルなど), チアノーゼ性先天性心疾患, 鎌状赤血球貧血
5. 悪性腫瘍 (リンパ腫)
6. 糸球体疾患による非特異的パターン 巣状増殖性糸球体腎炎 (IgA 腎症, ループス腎炎, pauci-immune 型壊死性半月体性糸球体腎炎), 遺伝性疾患 (Alport 症候群), 膜性腎症, 血栓性微小血管症

### 5. 症候

乏尿・浮腫・体重増加などの急性ネフローゼ症状で発症することが多く、発症時は MCNS との鑑別が難しい。しかし、MCNS とは違い、低選択性蛋白尿、顕微鏡的血尿、高血圧がみられ、ステロイド抵抗性の臨床経過をとることが多い。

### ● 3) 膜性腎症

#### 1. 概念

膜性腎症は糸球体基底膜上皮への免疫複合体沈着により生じる疾患である。中高年者においてネフローゼ症候群を呈する疾患のなかで最も頻度が高い。一次性と二次性があり、後者の原因としては悪性腫瘍・自己免疫性疾患・薬剤・感染症などがあげられる。

#### 2. 病因

2009年米国のBeckらが一次性膜性腎症の原因抗原として、糸球体足細胞に発現するM-typeホスホリパーゼA2受容体(phospholipase A2 receptor: PLA2R)を同定し報告した。彼らは、PLA2Rに対する自己抗体(主にIgG4)が一次性膜性腎症患者の約70%に陽性となるが、二次性膜性腎症やそのほかの患者では検出されないことを示した<sup>15)</sup>。わが国の成績では、日本人の膜性腎症における流血中の抗体陽性率は約50%であることが報告されている<sup>16)</sup>。また、2014年にはthrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A)も一次性膜性腎症の原因抗原であり、これに対する自己抗体は一次性膜性腎症患者の約5%に陽性となることも報告されている<sup>17)</sup>。このほか、 $\alpha$ -enolase (ENO)<sup>18)</sup>、neutral endopeptidase (NEP)<sup>19,20)</sup>、aldose reductase (AR)、manganese superoxide dismutase (SOD2)<sup>21)</sup>など、PLA2R以外の足細胞蛋白質に対する自己抗体の存在も報告されている。

#### 3. 疫学

日本腎臓学会腎生検レジストリー (Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR)の解析では、1,203人の原発性ネフローゼ症候群患者のうち36.8%の症例が膜性腎症であったが、813人の非ネフローゼ症候群を含む膜性腎症例の解析では77.9%が一次性であり、22.1%が二次性膜性腎症と分類された(ブシラミン腎症が最多であった)。これら膜性腎症例の平均年齢は62.2歳で、平均eGFR 76.7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>であった<sup>21)</sup>。

#### 4. 病理

典型例ではPAM染色で糸球体基底膜のスパイク形成や虫食い像、PAS染色で糸球体係蹄のびまん性

肥厚が観察される。しかし初期には、その変化が軽度なため微小変化群との鑑別が難しいこともある。蛍光抗体法では主としてIgGの糸球体係蹄に沿ったびまん性顆粒状沈着がみられる。IgGサブクラスについて、一次性ではIgG4が主体である一方で、腫瘍に起因する膜性腎症ではIgG1とIgG2が主体であることが報告されている。多くの場合C3も同様の所見を呈する。電子顕微鏡所見については、Churgのステージ分類でI～IV期に分類される。

#### 5. 症候

膜性腎症の主な症状は蛋白尿で、約70%がネフローゼ症候群を呈する<sup>21)</sup>。ネフローゼ症候群を呈する場合でも一般に蛋白尿の増加は急速ではなく、浮腫なども目立たないため、むしろ脂質異常症などが本症発見のきっかけとなることもある。血尿は軽度なことが多いとされてきたが、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の全国調査では約40%に血尿が認められるというデータが得られている<sup>22)</sup>。自然に蛋白尿が消失する自然寛解の経過をとることが約20～30%にある<sup>23)</sup>。

### ● 4) 膜性増殖性糸球体腎炎

#### 1. 概念

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)はmesangiocapillary (あるいはlobular) glomerulonephritisとも呼ばれる特徴的な病理組織像を呈する糸球体腎炎である。明らかな原因を特定できない一次性(特発性)MPGNと二次性(続発性)MPGNが存在し、後者には自己免疫疾患(全身性エリテマトーデスなど)・感染症(HCV感染症・感染性心内膜炎・マラリアなど)・血栓性微小血管症・血液悪性腫瘍(白血病・悪性リンパ腫など)や異常蛋白血症などが基礎疾患として存在する。

#### 2. 疫学

日本腎臓学会のレジストリー(J-RBR/J-KDR)のデータではMPGNの発症は各年代に認められるが、一次性MPGNは8～30歳代の若年層に限られ、それ以降に発症するものはほとんどが二次性であるとされている<sup>24～26)</sup>。

### 3. 症候

MPGN の臨床像は幅広く、尿所見の程度もさまざまであり、ネフローゼ症候群や急性腎障害を呈する症例もあれば、慢性の経過をたどる症例もある。血液生化学検査では低補体血症が認められることが多い。

### 4. 病理

光学顕微鏡所見上、糸球体糸球壁の肥厚と分葉状の細胞増殖病変を呈する。mesangial interposition と呼ばれる、糸球体基底膜と内皮細胞の間へのメサンギウム細胞(あるいは浸潤細胞)の間入により糸球壁の肥厚(基底膜の二重化)が生じる。また、増殖性病変はメサンギウム細胞の増殖とともに局所に浸潤した単球マクロファージによる管内増殖の両者により形成される。

MPGN は主に電子顕微鏡による所見上の特徴から、下記の3病型に分類されてきた。

MPGN I 型：内皮下およびメサンギウム領域に高電子密度沈着物を認める。二次性 MPGN もこの型をとることが多い。

MPGN II 型：従来 dense deposit disease (DDD) と呼ばれてきたものである。糸球体・尿管およびボウマン嚢基底膜に沿って高電子密度沈着物が連続的に沈着している像が認められる。

MPGN III 型：I 型の亜型とされるが、内皮下沈着物とともに上皮下にも沈着物がみられるのが特徴である。電顕所見により、Burkholder variant(内皮下沈着と上皮下沈着を特徴とする)と Strife and Anders variant(上皮下沈着に糸球体基底膜緻密層の乱れを伴う)に分類される。

一方で免疫組織学的所見については、II 型で、C3 陽性かつ免疫グロブリン陰性となる。I 型・III 型においては C3・免疫グロブリンともに陽性となるはずであったが、実際には C3 単独陽性の症例が混在していることが認識されている。

### 5. トピックス：病態機序を考慮に入れた新分類

膜性増殖性糸球体腎炎は元来、病理組織学的変化を規準とする診断名であり、上記分類も同様である。近年、MPGN 病変を主に補体経路(特に補体第二経路)が関与するものと、免疫グロブリンが関与するものに分類することが試みられている。前者に

ついては、C3 のみの沈着を示す糸球体疾患において補体第二経路に関連する因子の遺伝子異常が報告されていた<sup>27)</sup>ことも踏まえ、Fakhouri ら<sup>28)</sup>は蛍光抗体法所見により、免疫グロブリンの沈着や古典的経路の因子(C1q, C4)の沈着を伴わずに C3 のみの沈着を認める場合、これを C3 glomerulopathy(C3 腎症)と呼称することを提唱した。その後、C3 腎症に関する専門家会議が開催され、C3 の染色性が優位であれば、ほかの免疫グロブリン・古典的経路の補体因子の染色性が弱陽性程度認められても C3 腎症と呼称されることとなった<sup>29)</sup>。C3 腎症のなかには、従来 II 型 MPGN に分類されていた dense deposit disease が含まれると同時に、従来 I 型・III 型に分類されながら、蛍光抗体法で免疫グロブリン陰性・C3 陽性となる C3 glomerulonephritis(C3 腎炎)が含まれる。

これまでに C3 腎症に関連する補体第二経路異常として、遺伝子異常に起因する C3 の機能獲得型変異<sup>30)</sup>・C3 および C4 nephritic factor (C3NeF, C4NeF) の出現<sup>31)</sup>・B 因子に対する自己抗体<sup>32)</sup>・H 因子<sup>33)</sup>や H 因子関連蛋白(CFHR)<sup>34)</sup>の異常などが報告されている。

以上のように、一次性 MPGN の一部に補体経路の異常に伴うものが同定されつつあり、今後の診断・治療の進歩につながる事が期待されている。

### ● 引用文献

1. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 687-92.
2. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 503-12.
3. Takei T, et al. Clin Exp Nephrol 2007 ; 11 : 214-7.
4. Nachman PH, et al. Brenner BM(ed) Brenner & Rector's the kidney 8th ed, Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008 : 995-1000.
5. 佐藤 博, 他. 日腎会誌 2014 ; 56(4) : 464-70.
6. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 445-53.
7. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986 ; 29 : 1215-23.
8. Marszal J, et al. Nephron ExpNephrol 2006 ; 104 : e1-e5.
9. Wei C, et al. Nat Med 2011 ; 17 : 952-60.
10. 和田健彦, 他. 日腎会誌 2014 ; 56(4) : 478-85.
11. 佐藤 博, 他. 日腎会誌 2014 ; 56(4) : 464-70.
12. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会/日本腎病理協会編. 腎生検病理アトラス(「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版). 東京医学社. 東京. 2010. pp 91-7.
13. D'Agati VD, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 368-82.
14. D'Agati VD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 399-406.
15. Beck LH Jr, et al. N Engl J Med 2009 ; 361 : 11-21.

16. Akiyama S, et al. Clin Exp Nephrol 2015 Aug ; 19 : 653-60.
17. Tomas NM, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 2277-87.
18. Wakui H, et al. Clin Exp Immunol 1999 ; 118 : 445-50.
19. Debiec H, et al. N Engl J Med 2002 ; 346 : 2053-60.
20. Prunotto M, et al. J Am Soc Nephrol 2010 Mar ; 21 : 507-19.
21. Yokoyama H, et al : Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 557-63.
22. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-7 : 751-61.
23. Ponticelli C, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014 ; 9 : 609-16.
24. West CD. Kidney Int 1986 May ; 29(5) : 1077-93.
25. Cameron JS, et al. Am J Med 1983 Feb ; 74(2) : 175-92.
26. Rennke HG. Kidney Int 1995 Feb ; 47(2) : 643-56.
27. Appel GB, et al. J Am Soc Nephrol 2005 May ; 16(5) : 1392-403.
28. Fakhouri F, et al. Nat Rev Nephrol 2010 Aug ; 6(8) : 494-9.
29. Pickering MC, et al. Kidney Int 2013 Dec ; 84(6) : 1079-89.
30. Martinez-Barricarte R, et al. J Clin Invest 2010 Oct ; 120(10) : 3702-12.
31. Bomback AS, et al. Nat Rev Nephrol 2012 Nov ; 8(11) : 634-42.
32. Zhang Y, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 Feb ; 7(2) : 265-74.
33. Licht C, et al. Kidney Int 2006 Jul ; 70(1) : 42-50.
34. Gale DP, et al. Lancet 2010 Sep 4 ; 376(9743) : 794-801.

### 要 約

ネフローゼ症候群の主要な症候・身体所見は、腎でのナトリウム排泄障害や再吸収亢進に伴う体液量過剰によるものであり、体液貯留により体重は数 kg からときには数十 kg も増加する。細胞外液のうち、細胞間質液の増大は浮腫や胸腹水となって現れ、血漿量の増加は高血圧となって表現される。

高度蛋白尿では尿の泡立ちが目立つようになり、増殖性糸球体腎炎の発症極期や腎静脈血栓症の合併例では肉眼的血尿を認めることがある。微小変化群などで高度低アルブミン血症を生じる極期では、急性腎障害に伴い尿量の低下も自覚することがある。

ネフローゼ症候群は原疾患により、発症様式が急性となりやすいものと慢性が多いものがある。また、感染症やアレルギー症状を契機に発症する場合がある。特に高齢者のネフローゼ症候群において、一次性と二次性糸球体疾患の鑑別が必要であり、後者では腎外症状を認めることが多い。

### 1) 体液量過剰(浮腫, 胸腹水)

ネフローゼ症候群の主症状である体液量過剰所見は、細胞外液(食塩水)の貯留によるものである。身体所見では、圧痕性浮腫が最も多い所見である。浮腫は身体の低圧部である眼瞼部から始まることが多く、やがて重力の影響により、両側下腿や仙骨部に拡がり、胸腹水を伴う全身性の浮腫に拡大する。陰嚢水腫を呈する場合もある。体液量過剰に伴う症状としては頭痛、易疲労感、腹部膨満感、呼吸困難などがある。また、腹痛、食欲不振、下痢などの症状もみられることがあるが、これらは腸管浮腫によるものと考えられている。

### 2) 高血圧

ネフローゼ症候群では、約 10~60%の症例で発症時に高血圧を認める。特に、巣状分節性糸球体硬化症や膜性腎症では発症時に高血圧を呈する頻度が高

い<sup>1)</sup>。また、夜間血圧下降が減少している non-dipper 型日内変動異常を認める<sup>2)</sup>。

### 3) 尿異常

症候としての尿異常は明らかでないことが多い。高度蛋白尿では尿の色調などに変化はないが、尿の表面張力増大による尿の泡立ちが目立つようになり、また増殖性糸球体腎炎に伴うネフローゼ症候群の発症極期や急性腎静脈血栓症の合併例では、肉眼的血尿を認めることがある<sup>3)</sup>。微小変化群などで高度低アルブミン血症を生じる極期では、急性腎障害に伴い尿量の低下も自覚することがある。

### 4) 血栓症症状

下肢浮腫に左右差がある場合、圧痛、発赤・熱感がある場合は、下肢深部静脈血栓症を疑う必要がある。このような場合は、血管超音波検査による血栓

症の診断が必要である。まれではあるが、冠動脈、腸管膜動脈、四肢動脈などに血栓症が発症する場合もある<sup>4)</sup>。

## ● 5) 発症様式・先行感染

微小変化型ネフローゼ症候群や巣状分節性糸球体硬化症では、しばしば急激な(数日～数週で悪化する)浮腫で発症するのに対し、膜性腎症や糖尿病などでは発症は緩徐(数週～数カ月)である。

ネフローゼ症候群、特に微小変化型ネフローゼ症候群の発症機序にT細胞免疫の異常が想定されている。実際、微小変化型ネフローゼ症候群では発症に先行して、上気道や皮膚感染症あるいは薬物アレルギーなどのアレルギー症状が生じていることがあり、これらに伴う免疫異常が、ネフローゼ症候群の発症誘因となっている可能性が指摘されている<sup>5,6)</sup>。

## ● 6) 二次性糸球体疾患との鑑別

ネフローゼ症候群は、明らかな原因疾患がないものを一次性、原因疾患をもつものを二次性に分類する(前項参照)。特に65歳以上の高齢者ネフローゼ症候群では、糖尿病性腎症やアミロイド腎症など二次性糸球体疾患の占める割合が高く、その鑑別には腎生検所見のみならず、各種血液生化学検査や画像検

査などを総合的に判断し、診断する必要がある<sup>7)</sup>。

二次性ネフローゼ症候群を疑う臨床症状としては、発熱、関節症状(関節痛、関節変形)、皮膚症状(紫斑、日光過敏症)、末梢および中枢神経障害、腹部症状(腹痛、下血など腸炎症状)、アレルギー症状(喘息、紅斑)、気道症状(副鼻腔炎、肺結節、肺胞出血)などがあげられる。これらの症状があるときは、膠原病、血管炎、アレルギー性疾患に伴う二次性ネフローゼ症候群を疑う。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:Nephrotic syndrome, sign, symptom)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。また一部2016年5月までの論文を取り入れた。

## ● 引用文献

1. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 557-63.
2. Andoh D, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 364-8.
3. Llach F. Kidney Int 1985 ; 28 : 429-39.
4. Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.
5. Abdel-Hafez M, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 945-53.
6. Zhang H, et al. Autoimmun Rev 2016 ; 632-7
7. Glassock RJ. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 665-70.

## 要 約

ネフローゼ症候群では診断基準である低アルブミン血症(低蛋白血症), 高度蛋白尿, 脂質異常症以外に多彩な検査異常所見が認められる。特に, 尿所見の特徴(腎炎型とネフローゼ型)は鑑別疾患に重要である。血液所見としては, 腎機能障害, 電解質異常, 凝固・線溶異常, 貧血, ホルモン異常などが認められる。また, 血清学的異常も尿所見と同様に鑑別診断に重要である。

## 1) 尿所見異常

## 1. 蛋白尿

ネフローゼ症候群では大量(3.5 g/日以上)のアルブミン優位(約60%以上)の尿蛋白を認める。尿蛋白の測定法としては, 1日蓄尿により定量することが望ましいが, 外来患者で蓄尿が困難な場合や, 高齢者などで正確な蓄尿ができない場合は, その代用指標として, 随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)が使用できる。ネフローゼ症候群では, 随時尿においては尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/gCr以上の場合も蓄尿3.5 g/日以上に準ずる診断基準になっている<sup>1)</sup>。

蛋白尿の選択指数(selectivity index: SI)はIgGとトランスフェリン(tf)のクリアランス(C)比(CIgG/Ctf)で算出される。寛解率は, 高選択性(SI $\leq$ 0.10), 中程度選択性(0.10<SI<0.20)および非選択性(SI $\geq$ 0.21)蛋白尿を呈する症例で, それぞれ100%, 50%, 29%であり, さらに, 高選択性蛋白尿の寛解に対する感度と特異度はそれぞれ44%と100%である<sup>2)</sup>。SIが0.2未満の症例は微小変化群などで, 良好なステロイド反応性が期待される。

試験紙法と尿蛋白定量法で大きな差異が認められる場合は, パラプロテイン血症によるベンス・ジョーンズ蛋白など免疫グロブリン過剰症を疑う必要がある。免疫グロブリン過剰症により逸脱性蛋白

が多い場合は, 試験紙法では陽性になりにくい, 尿蛋白定量法では大量の尿蛋白が出ていることを検出することがある。

## 2. 糸球体性血尿の有無(nephriticとnephrotic)

糸球体由来の血尿は赤血球が多様な変形をもつ変形赤血球であることが特徴である。糸球体性血尿が優位で細胞性円柱(特に赤血球円柱)を伴うような尿沈渣所見をnephritic sediment(腎炎型尿沈渣)と呼び, 血尿が少ない純粋な高度蛋白尿であるnephrotic sediment(ネフローゼ型尿沈渣)と区別する。

一般に, 腎炎型を呈する疾患は病変の主座が内皮細胞やボウマン嚢上皮細胞, メサングウム細胞にある増殖性糸球体腎炎によるものが多く, それぞれ溶連菌感染後糸球体腎炎に代表される管内増殖性腎炎, ANCA関連血管炎に代表される管外増殖性(半月体形成性)糸球体腎炎, IgA腎症に代表されるメサングウム増殖性糸球体腎炎などがあげられる。

一方, ネフローゼ型を呈する疾患は病変の主座が基底膜や糸球体上皮細胞にある腎症・腎炎によるものが多く, 前者は糖尿病性腎症やアミロイドーシスが代表疾患であり, 後者は微小変化型ネフローゼ症候群, 巣状分節性糸球体硬化症, 膜性腎症が代表的である。腎炎型とネフローゼ型の両方の特徴をもつものとして, びまん性増殖性ループス腎炎や膜性増殖性糸球体腎炎などがある。ただし, これらの分類

表 1 一次性ネフローゼ症候群の検査所見

検査	測定項目	主な所見
尿検査	尿量・尿蛋白定量(1日尿 or 随時尿)・蛋白分画, 尿潜血, 尿沈渣, 顆粒, 脂肪, ろう様円柱 尿蛋白選択性(IgG とトランスフェリンのクリアランス比)	上昇: 蛋白尿・アルブミン尿・脂肪円柱・卵円脂肪
血液検査	末梢血検査	(ときに)赤血球, ヘモグロビン減少
	生化学検査	低下: 総蛋白・アルブミン (ときに)Na, ビタミン D, GFR 上昇: (ときに)BUN, Cr
	脂質検査	上昇: 総コレステロール・LDL・VLDL・IDL・Lp(a)・Apo B・Apo CII・Apo E・HDL-3 不変: HDL 低下: HDL-2
	凝固検査	上昇: フィブリノゲン, FDP D-dimer 低下: アンチトロンビンⅢ・プラスミノゲン
	免疫検査	低下: (ときに)IgG など免疫グロブリン・補体成分
胸部 X 線	心胸比・肺血管影・肺横隔膜角 肺野陰影	(ときに)肺うっ血
超音波検査	下肢深部静脈血栓症 静脈系虚脱の有無	(循環血液量減少に伴う)静脈系虚脱
腎生検	光顕, 蛍光抗体法, 電顕	腎生検により確定診断される場合が多い

注) 患者病態から二次性ネフローゼ症候群が考えられる場合は, それぞれの基礎疾患に応じた検査を追加する必要がある(例: ループス腎炎によるネフローゼの場合は膠原病系検査項目追加).

表 2 二次性ネフローゼ症候群の追加検査所見

検査	測定項目	主な所見
尿検査	尿潜血 尿 Bence Jones 蛋白	紫斑病性腎炎や血管炎で(ときに)陽性 パラプロテイン血症で陽性
血液検査	末梢血検査	ループス腎炎で(ときに)汎血球減少や溶血性貧血 多くの感染症や血管炎で白血球や血小板の上昇
	生化学検査	糖尿病性腎症で血糖値・HbA1c・グリコアルブミンなど血糖マーカーの上昇 血管炎・紫斑病性腎炎で CRP や炎症反応の上昇 パラプロテイン血症ではパラプロテインやクリオグロブリンの存在
	脂質検査	リポ蛋白腎症で IDL・アポ E などの異常
	免疫検査	ループス腎炎で抗核抗体・ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体・抗リン脂質抗体陽性・補体低下など 感染症では培養や各種抗原・抗体が陽性
腎生検		各疾患で特徴的な組織学的所見を示すため, 腎生検が最終的な確定診断への筋道になることが多い
画像検査		腫瘍性疾患では CT, MRI, 超音波など各種画像検査や骨髄穿刺などにより原疾患を診断
遺伝子検査		原因遺伝子が特定されている遺伝性疾患では遺伝子検査が有用

は絶対ではなく、巣状分節性糸球体硬化症では60～80%に、また膜性腎症でも約30～40%に軽度～中等度の糸球体性血尿を認める。

そのほかの尿異常所見としては尿比重や各種円柱がある。尿比重は一般的に増加していることが多く、しばしば1.030を超える尿比重の上昇がみられる。これは尿中に多量に存在する蛋白の影響が強いと考えられるが、場合によっては血管内脱水の影響が併存している可能性がある。また、顆粒、脂肪、ろう様円柱がみられることがある。糸球体障害が高度である場合には赤血球円柱が、または尿管上皮細胞の障害や尿管間質の炎症が強い場合は、白血球円柱や上皮細胞円柱が認められる。

## 2) 血液所見異常

低アルブミン血症や腎機能障害、凝固線溶系異常については前項(定義・構成疾患・病態生理)を参照のこと。

### 1. 血清学的異常

ネフローゼ症候群では免疫グロブリンの低下がみられ、液性免疫低下が潜在的に存在する。Ogiらによる日本人の原発性ネフローゼ症候群患者の検討では、血中IgGレベルが600 mg/dL以下に低下すると感染症リスクが6.74倍増加すると報告されている<sup>3)</sup>。また、IgA腎症では血清IgAが正常上限から高値となることが多く、血清IgEの上昇は微小変化型ネフローゼ症候群で認めることがあり、診断的価値が示唆されている<sup>4)</sup>。免疫グロブリンの1系統のみが増加し、アルブミンを含むそのほかの蛋白分画が低値である場合(または全免疫グロブリンとアルブミンが低値である場合)は多発性骨髄腫を疑い、血清および尿の免疫電気泳動を行う必要がある。

血清補体(C3, C4)価は、尿中喪失自体による低下はみられない。むしろ、低補体が認められた場合は、補体経路の活性化異常を伴う疾患を考慮する必要がある。具体的には、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎(特にC3腎症)、溶連菌感染後糸球体腎炎やMRSA腎炎、心内膜炎に伴う感染後腎炎などを積極的に考える必要がある。ネフローゼを伴うことは多くないが、低補体に関連する腎疾患としてはほかに

非典型溶血性尿毒症症候群(atypical hemolytic uremic syndrome: aHUS)、コレステロール塞栓症、IgG4関連間質性腎炎などがある。

ループス腎炎を疑う場合には抗核抗体や抗二重鎖DNA抗体などの自己抗体、臨床的に急速進行性腎炎を疑う場合や病理組織が半月体形成性腎炎である場合にはANCA(MPO-ANCA, PR3-ANCA)や抗GBM抗体などが検査されるべきである。

### 2. 内分泌異常

約50%のネフローゼ症候群患者で、T4結合蛋白などの甲状腺ホルモン結合蛋白の尿中喪失による総T3やT4の低値を認めるとされるが、生物学的活性をもつfree T3, free T4や甲状腺刺激ホルモンTSHは腎機能低下がない限りはほぼ正常であり、臨床的な甲状腺ホルモン異常は元々の甲状腺異常や腎機能低下例以外ではないと考えてよく、甲状腺ホルモン治療の必要性はない<sup>5)</sup>。

骨代謝の異常として、ビタミンD結合蛋白およびそれに結合したビタミンDの喪失やアルブミン低下に伴う低カルシウム血症を認めることがあるが、甲状腺ホルモンと同様に、腎機能低下がない限りは、フリーの活性型ビタミンDやイオン化カルシウムの値に低下を認めることはまれであり、骨代謝に影響が出る可能性は少ない。

エリスロポエチン、トランスフェリンの喪失などにより、ネフローゼ状態が持続すると貧血がみられることがあるが、やはり腎機能低下がない限りは、臨床的に有意となることはまれである。

### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, laboratory disorder, examination)にて、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

### ● 引用文献

1. Ginsberg JM, et al. N Engl J Med 1983; 309: 1543-6.
2. Bazzi C, et al. Kidney Int 2000; 58: 1732-17.
3. Ogi M, et al. Am J Kidney Dis 1994; 24: 427-36.
4. Shao YN, et al. Am J Med Sci 2009; 338: 264-7.
5. Feinstein EI, et al. Am J Nephrol 1982; 2: 70-6.

## 特発性膜性腎症の責任抗原 (PLA2R, THSD7A)

## 要約

特発性膜性腎症の責任抗原として 2009 年に phospholipase A2 receptor (PLA2R, NCBI Gene ID: 22925)<sup>1)</sup>が、2014 年に thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A, NCBI Gene ID: 221981)<sup>2)</sup>が相次いで発見されたことが契機となって、特発性膜性腎症の診断および病態理解はこの数年で急速に進んでいる。

## 1) 責任抗原と病態形成機序

PLA2R および THSD7A は、いずれも分子量約 180 kDa の I 型膜蛋白質でポドサイトの細胞膜上に発現している。これらの蛋白質に対する自己抗体 (IgG) として抗 PLA2R 抗体または抗 THSD7A 抗体が生じると、血中から腎糸球体糸球基底膜を通過して、ポドサイト上に発現している PLA2R および THSD7A に結合し、免疫複合体の形成と補体の活性化を介したポドサイトの細胞障害を引き起こすと考えられている。しかしながら、これら自己抗体の生成機序や細胞障害の進行機序については、多くの部分が不明である。

## 2) 診断用バイオマーカーとしての血中自己抗体および腎組織での抗原染色像

抗 PLA2R 抗体および抗 THSD7A 抗体は、特発性膜性腎症の鑑別用や予後推定用のバイオマーカーとして利用できるため、臨床上の測定意義はきわめて大きい。すなわち、これら自己抗体は活動期の特発性膜性腎症患者に特異的に認められること<sup>1,2)</sup>、血中の抗体濃度は病勢 (尿蛋白量) と正相関しながら時間的に先行して変動すること<sup>1~4)</sup>が報告されている。

抗 PLA2R 抗体および抗 THSD7A 抗体は、いずれも抗原蛋白質のジスルフィド結合に支持された立体エピトープを認識し、主要サブクラスは IgG4 である。

一方、特発性膜性腎症を鑑別する別の方法として、PLA2R または THSD7A に対する抗体を用いた腎病理組織切片の免疫染色法がある。PLA2R または THSD7A に対する自己抗体が陽性の特発性膜性腎症患者では、腎糸球体糸球部において PLA2R または THSD7A の染色性が亢進する現象が知られており、この現象を利用して染色像に基づいて特発性膜性腎症を鑑別できる<sup>2,5)</sup>。

## 3) 血中自己抗体の測定と診断

抗 PLA2R 抗体の測定法には、ウエスタンブロット法、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法、IIFT-CBA (indirect immuno fluorescence test-cell based assay) 法がある。いずれの方法の測定原理も、リコンビナント PLA2R 蛋白質を抗原に、患者血清を一次抗体に、標識抗ヒト IgG 抗体を二次抗体とした間接抗体法である。市販キットとしては、ドイツ Euroimmun 社が販売している ELISA キットと IIFT-CBA キットが唯一の製品となる。これらの製品は、世界中で同一の濃度規格で

抗 PLA2R 抗体を測定・比較できるメリットをもたらした。現状、日本国内では正式には販売されていないが、国内企業による本キットを用いた受託測定サービス(定性判定のみ)が2016年4月から開始されている。体外診断薬としての保険収載については未定である。抗 THSD7A 抗体も抗 PLA2R 抗体と同様にウエスタンブロット法、ELISA 法、IIFT-CBA 法で測定できるが、市販製品はない。

#### 4) 腎組織の染色と診断

PLA2R または THSD7A に対する自己抗体が陽性の患者では、陰性の患者に比べて腎糸球体係蹄において強い染色像が得られる。この現象の機序は、自己抗体陽性の患者ではポドサイト表面に自己抗体と PLA2R または THSD7A からなる免疫複合体が蓄積し、これら抗原の見かけの発現量が増大するため、染色強度が増大すると考えられている。この現象は、血中の自己抗体と同様に特発性膜性腎症を鑑別するための重要な指標である。しかし、染色結果と血中抗体の有無が必ずしも一致しないこと、染色強度と血中抗体量が量的に相関しないこと、正常ポドサイトでも弱く染色されるため結果の判定が難しいこと、などの理由により、その鑑別には細心の注意を要する。

腎組織の PLA2R または THSD7A の染色法は、ホルマリン固定してパラフィン包埋した薄切切片に対して、一次抗体として Atlas 社の抗 PLA2R ウサギポリクローナル抗体(Cat. #HPA012657)または Atlas 社の抗 THSD7A ウサギポリクローナル抗体(Cat. #HPA000923)を、二次抗体として標識抗ウサギ IgG 抗体をそれぞれ用いた間接抗体法が一般的である<sup>5-7)</sup>。

#### 5) 血中自己抗体の感度と特異度

諸外国から報告された 15 のコホート研究のメタ解析結果によると、血中抗 PLA2R 抗体の特発性膜性腎症に対する感度は 78% (95% CI 66-87%) および特異度は 99% (95% CI 96-100%) だった<sup>8)</sup>。日本人患者における血中抗 PLA2R 抗体の特発性膜性腎

症に対する感度と特異度はそれぞれ約 50% および 100% と報告されている<sup>9,10)</sup>。

一方、抗 THSD7A 抗体の感度はいまだ多くの報告はないが、アメリカとヨーロッパのコホートで実施された研究に基づくと、血中抗 THSD7A 抗体は PLA2R 抗体陰性の特発性膜性腎症患者にはほぼ特異的に認められ、特発性膜性腎症に対する感度は 3.1% (n=15/483) だった<sup>2)</sup>。日本人患者においても、抗 THSD7A 抗体は抗 PLA2R 抗体陰性の特発性膜性腎症患者のみに認められ、特発性膜性腎症に対する抗 THSD7A 抗体の感度は 5.4% (n=6/112) と報告されている<sup>11)</sup>。

#### 6) 腎組織における抗原の強染色性現象の感度と特異度

腎組織における PLA2R の強染色性現象を指標にした特発性膜性腎症および二次性膜性腎症に対する感度および特異度は、アメリカでの患者コホートにおける解析では、それぞれ 75% (95% CI 65-84%) および 83% (95% CI 72-90%) で<sup>6)</sup>、日本人患者では、それぞれ 53% および 100% (特発性 n=38, 二次性 n=17) と報告されている<sup>10)</sup>。

一方、腎組織における THSD7A の強染色性現象を指標にした特発性膜性腎症および二次性膜性腎症に対する感度および特異度は、日本人患者においては 9.1% および 100% (特発性 n=55, 二次性 n=37) と報告されている<sup>7)</sup>。

#### 引用文献

1. Beck LH Jr., et al. N Engl J Med 2009 ; 361 (1) : 11-21.
2. Tomas NM, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 (24) : 2277-87.
3. Beck LH Jr., et al. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 (8) : 1543-50.
4. Hofstra JM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 (6) : 1286-91.
5. Hoxha E, et al. Kidney Int 2012 ; 82 (7) : 797-804.
6. Larsen CP, et al. Mod Pathol 2012. doi : 10.1038/mod-pathol.2012.207.
7. Iwakura T, et al. PLoS One 2015 ; 10 (9) : e0138841.
8. Du Y, et al. PLoS One 2014 ; 9 (8) : e104936.
9. Akiyama S, et al. Clin Exp Nephrol 2014. doi : 10.1007/s10157-014-1054-2.
10. Hihara K, et al. PLoS One 2016 ; 11 (6) : e0158154.
11. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016, O-045

要約

2007年より、日本腎臓学会による腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)が構築され、また、厚生労働省研究班「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学・疾患登録・調査研究分科会による腎疾患診療の基幹診療科へのアンケート調査の結果が蓄積され、わが国のネフローゼ症候群の疫学に関しても徐々にデータが蓄積しつつある。

2007年7月～2015年6月までにJ-KDRに登録された病理学的検討では、原発性(一次性)糸球体疾患が最も多く、二次性糸球体疾患のなかでは糖尿病性腎症が最も多かった。また、二次性を除いた一次性糸球体疾患の病型分類では、膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群を合わせると8割近くとなった。

1) 発生率・有病割合

2007年より、日本腎臓学会による腎臓病総合レジストリー(J-KDR)が構築され、また厚生労働省研究班「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学・疾患登録・調査研究分科会による腎疾患診療の基幹診療科へのアンケート調査の結果が蓄積され、わが国のネフローゼ症候群の疫学に関しても徐々にデータが蓄積しつつある。

日本腎臓学会指定研修施設・日本泌尿器科学会教育基幹施設を中心とした全国568診療科に対して行われた「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学・疾患登録・調査研究分科会による2014年度のアンケート調査では、一次性ネフローゼ症候群の新規受療患者数は2,529例(うち、腎生検施行例1,657例:65.5%)であった。そのうち難治性ネフローゼ症候群は384例(15.2%)であった(表1)<sup>a)</sup>。さらに、この結果をアンケート回収率または全日腎研修施設の合計病床数に対する病床カバー率で除すことにより、わが国におけるネフローゼ症候群の新規発症数および

腎生検数の推計を試みた。その結果、2014年度の全腎生検、一次性ネフローゼ症候群、難治性ネフローゼ症候群はそれぞれ20,000～22,000件、4,900～5,400例、800～900例と推計されている。2007年度からのアンケートから同様の推計をまとめたものを表2<sup>a)</sup>に示す。本調査からはわが国における年腎生検数は20,000件前後、1次性ネフローゼ症候群5,000件前後で、うち難治性ネフローゼ症候群が800～1,000件程度と考えられる<sup>a)</sup>。

同分科会の2013年度研究報告では、さらに全国規模DPCデータベースを用いたネフローゼ症候群の2012年度発症数の推計を行っている。本調査においてはICD10コードN04(ネフローゼ症候群)およびその下位項目の抽出を行っている。よって、一次性ネフローゼ症候群だけでなく、一部、二次性ネフローゼ症候群も含めた推計となっていると推測される。結果としては、2007～2011年の延べ39カ月の集計にてネフローゼ症候群病名は11,738件で、うち、医療資源を最も投入した病名とされていたのが8,793件であった。このデータからは年(12カ月)のネフ

表 1 2014 年度アンケート調査回答 568 診療科における新規ネフローゼ症候群受療患者数および腎生検数 n

	診療科別					所属施設属性	
	全回答 診療科	内科	小児科	泌尿器科	その他	日腎教育責任者 所属施設	JRBR/JKDR 参加施設
	568 科	242 科	85 科	235 科	6 科	221 科	105 科
一次性 NS	2,529	2,074	362	71	22	2,031	1,096
上記のうち腎生検施行 (施行率%)	1,657 (65.5%)	1,469 (70.8%)	127 (35.1%)	40 (56.3%)	21 (95.5%)	1,437 (70.8%)	727 (66.3%)
難治性 NS	384	313	57	12	2	307	171
全腎生検数	10,166	8,094	1,058	726	288	8,421	5,146

(二次資料 a)より引用, 一部改変)

表 2 2007~2014 年のアンケート調査から推計したわが国における腎生検件数, ネフローゼ症候群発生数の推移

年度	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
腎生検数		17,000~ 21,000	19,000~ 20,000	18,000~ 21,000	17,000~ 19,000	17,000~ 21,000	20,000~ 22,000	20,000~ 22,000
一次性 NS		5,900~ 6,200	5,400~ 5,900	4,600~ 5,200	4,100~ 4,600	4,600~ 5,200	4,500~ 5,000	4,900~ 5,400
難治性 NS	1,200~ 1,400	1,000~ 1,200	1,000~ 1,100	800~ 900	800~ 900	800~ 900	800	800~ 900

(二次資料 a)より引用, 一部改変)

ローゼ新規診断登録数は約 3,600 件で主病態であったものが 2,700 件であると推定された<sup>b)</sup>。

有病割合(全人口におけるネフローゼ症候群の罹患患者数の割合)についての情報は得ることができていない。

## 2) 年齢別・性別・病因別割合

本情報に資するデータは腎臓病総合レジストリー登録から得られている<sup>c)</sup>。2007 年 7 月~2015 年 6 月までの登録症例 29,495 例のうち, CGA 分類の G stage 解析不能例などを除いた 25,668 例の検討では全体の 29.1%に相当する 7,480 例がネフローゼ症候群で, このうち 91.7%に相当する 6,857 例に腎生検が施行されていた(=J-RBR 登録症例)。J-RBR 登録例のうち, CGA 分類でハイリスク群に分類される成人患者の 27.8%がネフローゼ症候群であった。

ネフローゼ症候群の性別・年齢別分布を図 1 に示す。わが国のネフローゼ症候群は 10 歳代に小さな

ピークと 60~80 歳に大きなピークの 2 峰性分布を示し, 高齢者に多い疾患であり, このピーク層では男性患者が多いことがわかる。

ネフローゼ症候群の病因別分布を図 2 に示す。ネフローゼ症候群の約 60%は一次性糸球体疾患(IgA 腎症を除く), 約 5%が IgA 腎症, 約 25%が二次性であることがわかる。一次性糸球体疾患(IgA 腎症を含む)の全ネフローゼ症候群に占める割合に男女差はあまりない。

二次性は糖尿病性腎症とループス腎炎が多く, アミロイド腎症が続くが, 前 2 者の割合は男性ではそれぞれ 11%, 2%で糖尿病性腎症が圧倒的に多いが, 女性ではそれぞれ 6%, 11%とループス腎炎が多いことが特徴である。ただし, 糖尿病性腎症は腎生検されることがそもそも少ないため, 選択バイアスの存在は否定できない。

ネフローゼ症候群の病因別分布を年齢別にしたものが図 3 である。一次性糸球体疾患(IgA 腎症を除く)が全ネフローゼに占める割合は若年者(~30 歳)

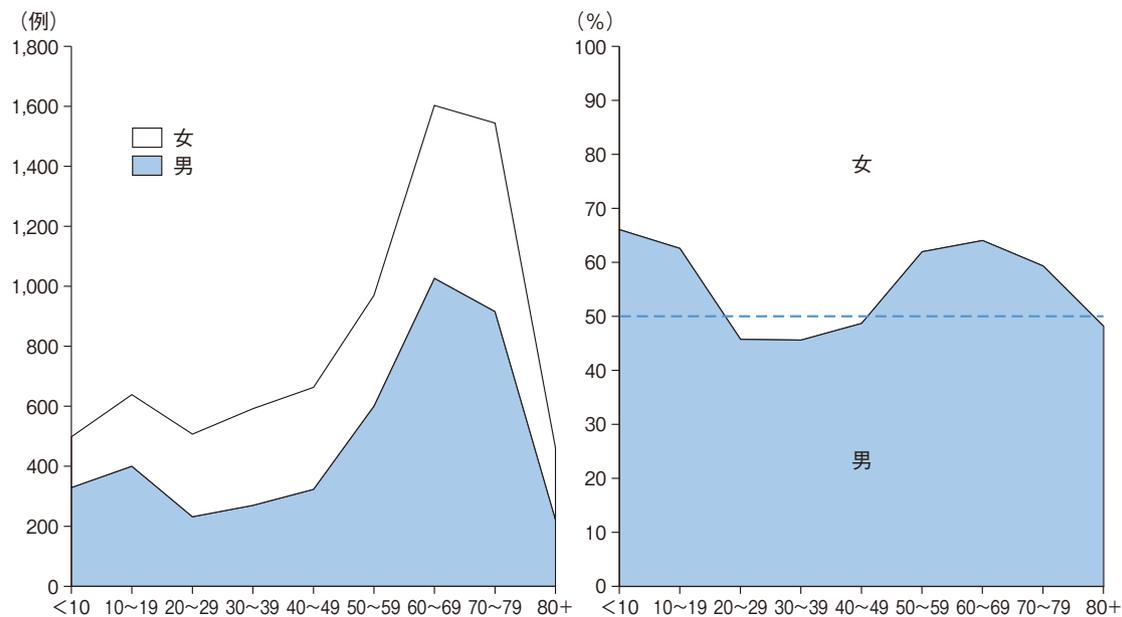


図1 ネフローゼ症候群(7,477例)性別年齢層分布

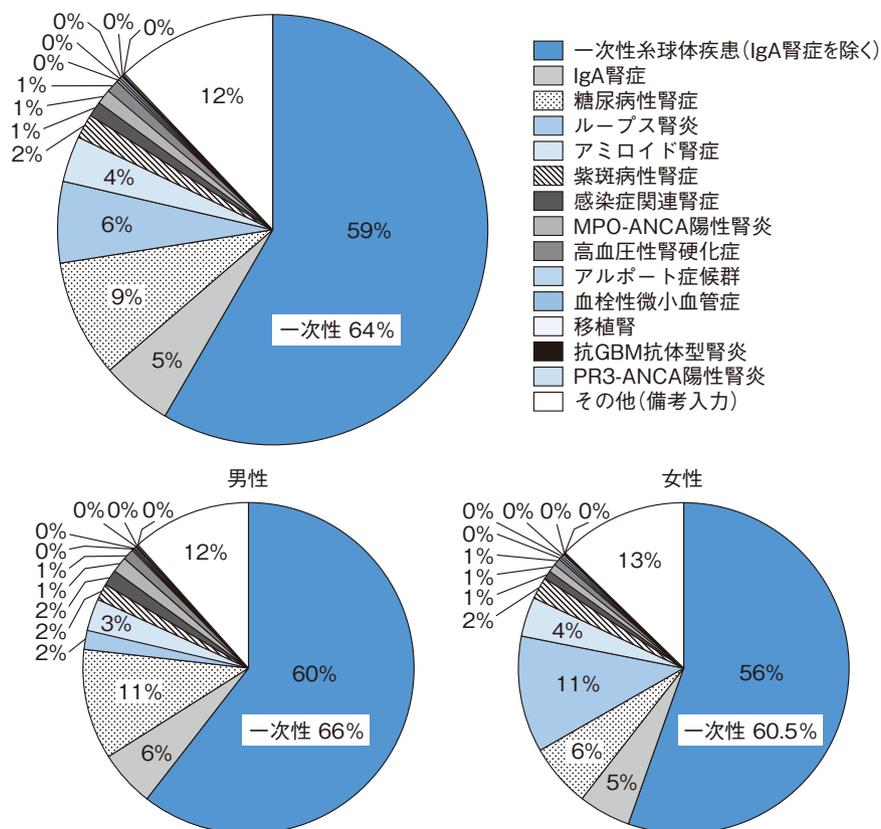


図2 ネフローゼ症候群基礎疾患(6,857例)

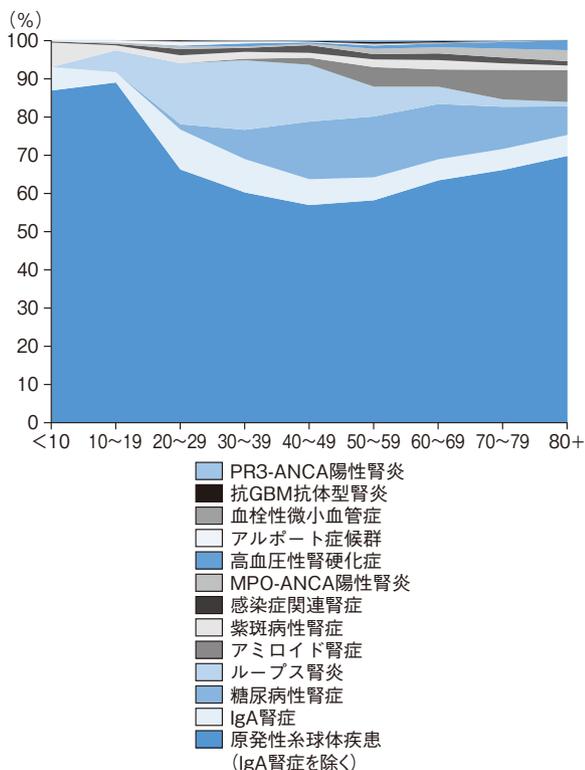


図3 ネフローゼ症候群基礎疾患・年齢層分布(移植腎・その他を除く6,017例)

では約80%以上を占めるが、中年～高齢では約60%と低くなること、IgA腎症は年齢に偏りなく存在するのに対し、ループス腎炎は20～50歳に多く(～20%)、糖尿病は中高年(40歳～)、アミロイド腎症は高齢者(70歳～)に多いことがわかる。65歳以上の高齢者ネフローゼ症候群を対象とした解析では、膜性腎症36.5%、微小変化型ネフローゼ症候群13.4%であり、ついで糖尿病性腎症(9.9%)、アミロイド腎(7.6%)と難治性糸球体疾患の占める割合が高かった<sup>1,2)</sup>。80歳以上の超高齢者ネフローゼ症候群に限定した集計では、膜性腎症が28.1%、微小変化型が11.9%、アミロイド腎が11.9%、巣状分節性糸球体硬化症が7.5%、糖尿病性腎症が6.3%であった<sup>3)</sup>。

最後に、一次性ネフローゼ症候群の病理診断とその年齢別分布を図4に示す。ネフローゼ症候群全体では微小変化型ネフローゼ(約40%)が最多で、ついで膜性腎症(約30%)が多く、巣状分節性糸球体硬化症(約10%)、メサンギウム増殖性腎炎(約8%)、膜性増殖性糸球体腎炎(約4%)と続く。しかし、この

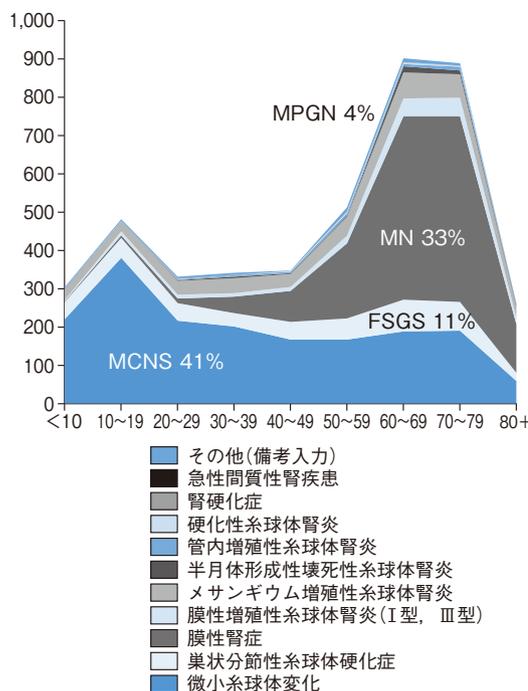


図4 一次性ネフローゼ症候群病理診断・年齢層分布(4,367例)

分布は年齢によってかなり差があり、微小変化型は若年層で60%以上を占める(未成年では80%近く)が、60歳以降の高齢では20%程度まで割合が下がる。一方、膜性腎症は若年層ではほとんどいないが、30歳以降に増加し、60歳をピークとして60歳以上の60%近くを占める中高年者の疾患であり、巣状分節性糸球体硬化症とメサンギウム増殖性糸球体腎炎は年齢によらず10%程度を維持する疾患であることがわかる。

● 参考にした二次資料

- a. 旭 浩一. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」分担研究報告書疾患登録・調査研究分科会「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」
- b. 渡辺 毅. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」分担研究報告書疫学・疾患登録分科会「全国疫学アンケートとDPCデータベースを利用した患者数調査」
- c. 腎臓病総合レジストリーレポート一覧(<http://www.jsn.or.jp/member/registry/report.php>)
- b. 追加資料：ネフローゼ症候群資料([http://www.jsn.or.jp/news/160617\\_kp-2.pdf](http://www.jsn.or.jp/news/160617_kp-2.pdf)) (2016.7.15にアクセス)

## ● 引用文献

1. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 78-122.
2. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 687-92.
3. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 903-20.

## 2 寛解率・再発率

### 要約

微小変化型ネフローゼ症候群は90%以上が初期治療で寛解に至るが、年齢や既存の腎障害の存在、急性腎障害の合併は寛解に影響を与える可能性がある。ステロイド減量による再発率も高頻度であり、寛解までの時間や年齢が再発に関連する因子として報告されている。巣状分節性糸球体硬化症は4.6年の観察期間で完全寛解が約7割と、微小変化型ネフローゼ症候群に比べて低い。再発率については十分なデータが存在しないが、移植腎での再発が多いことには注意が必要である。膜性腎症は巣状分節性糸球体硬化症と同等の寛解率であるが、一方で自然寛解の可能性もあることが指摘されている。わが国における原発性膜性腎症の再発率は25~33%程度である。

### 1) 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)は小児に好発し、副腎皮質ステロイドに対する反応性は良好であり、90%以上は初期治療で寛解に至る<sup>1,2)</sup>。成人のMCNSでも寛解率に差はないが、50歳以上では若年者に比して寛解導入までの期間が遷延する傾向といわれ<sup>3)</sup>、

日本腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR)からの報告でも、75歳以上では治療開始から完全寛解までの期間が75歳未満と比較し、有意に延長する(中央値:75歳以上で22日、75歳未満で7日)ことが示されているが、治療開始後100日以上ではほぼ100%が完全寛解に至る<sup>4)</sup>。成人MCNS 157例を対象とした日本ネフローゼ症候群コホート研究(Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study: JNSCS)の報告(表3)<sup>a,b)</sup>では、平均4年程度の観察期

表3 JNSCSにおける各病型別寛解率

原疾患	MCNS	FSGS	MN	その他
人数(男性%)	157(57.3)	38(65.8)	152(55.3)	31(57.6)
観察期間(年)	4.3(3.1~4.9)	4.6(4.0~5.0)	4.2(2.8~4.9)	4.0(2.6~4.7)
尿蛋白(g/日 or gCr)	7.0(4.4~10.3)	6.0(4.3~8.8)	4.7(3.1~6.4)	5.5(3.9~7.6)
ステロイド and/or 免疫抑制薬使用(%)	98.7	92.1	85.5	72.7
ステロイド使用(%)	96.8	92.1	80.8	72.7
ステロイドパルス(%)	27.4	26.3	16.6	39.4
完全寛解(%)	94.8	71.1	67.8	60.6
不完全寛解Ⅰ型(%)	97.4	76.3	75.0	75.0
不完全寛解Ⅱ型(%)	100	88.2	86.5	84.6

(二次資料 a,b)より引用)

表4 J-RBRにおける高齢者(65歳以上)の各病型別寛解率

原疾患	MCNS	FSGS	MN
人数 (75歳以上)	19(12)	6(4)	29(12)
観察期間(日)	701 (318~701)	767 (423~839)	578 (404~970)
65~74歳の完全寛解率%(75歳以上の完全寛解率%)	100(100)	50(75)	52.9(58.3)
65~74歳の不完全寛解I型以上の率%(75歳以上の不完全寛解I率%)	100(100)	100(75)	58.8(66.7)
65~74歳の不完全寛解II型以上の率%(75歳以上の不完全寛解II率%)	100(100)	100(75)	94.1(91.7)

(文献4)より引用)

間において、完全寛解は94.8%、不完全寛解I型が97.4%、不完全寛解II型は100%において得られている<sup>a)</sup>。J-RBRにおける65歳以上の高齢者19例のデータでも100%で完全寛解が得られている<sup>4)</sup>。

MCNSはこのように完全寛解率が高く、一次無効症例を認めた場合、腎生検診断時にFSGSの分節性病変のない領域の検体で診断した可能性がある<sup>5)</sup>。実際、MCNSでステロイド抵抗性を示す場合、再生検でFSGSと診断されることも多い<sup>6)</sup>。このようにFSGSの混在を除外し、適切な薬剤介入を行えば無効率は5%未満であると推測される。

寛解に影響する因子として、上記にあげた年齢(高齢で寛解が遅延)のほか、既存の腎障害や急性腎障害(acute kidney injury: AKI)が報告されている。平成26年度進行性腎疾患に関する調査研究における、131例の成人MCNSを対象としたJNSCSの解析で、MCNSの1カ月以内の完全寛解率に、治療開始前の血清クレアチニン(1mg/dL上昇ごとのハザード比:0.30, 95%CI 0.16-0.56)や発症後の血清クレアチニン上昇度( $\Delta$ Cr 0.3~0.7および1.2~3.1でハザード比はそれぞれ0.54, 0.28)が関与しているこ

とが報告されている<sup>b)</sup>。また、小向らは腎生検により診断の確定したMCNS 53例において、37.7%にAKIが発症し、発症群では4週以内の完全寛解の調整後ハザード比は0.36であったと報告している<sup>7)</sup>。

寛解導入を高めるための、迅速な積算投与量の確保と総投与量の減量を目的としたステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用に関しては、複数のシステマティック・レビューにおいてその有用性は示されていない<sup>8,9)</sup>。一方で、最近のわが国からの報告によれば、ステロイドパルス併用は経口ステロイド単独治療に比較し、早期完全寛解や初回再発リスク低減を有意にもたらした<sup>10)</sup>。また、シクロスポリンをステロイドと併用することで初回再発に対する寛解再導入までの日数が有意に短縮されたという報告もある<sup>11,12)</sup>。

また、小児では高用量ミゾリビン1日1回投与療法がステロイド依存性ネフローゼ症候群において、ステロイド使用量を年間再発率の減少をもたらした少数例の報告もある<sup>12)</sup>。

MCNSは上記のように寛解率も高いが、ステロイド減量による再発率も30~70%と高頻度である<sup>1,2,13)</sup>。再発を予測する因子としては寛解までの時間や年齢がいられている。平成26年度進行性腎疾患に関する調査研究における131例の成人MCNSを対象としたJNSCSの解析で、MCNSの治療開始から60日以上2年以内の再発の調整後ハザード比は、治療開始から寛解までの期間が3~9日である場合を1として、14~21日では3.68(95%CI 1.38-9.77)、22~56日では4.09(95%CI 1.39-12.03)であった<sup>b)</sup>。また、同コホート研究の解析では若年者(15~26歳)は高齢者(58~82歳)に比較し、再発率が1年で約40%強(vs 20%弱)、2年で約60%強(vs 約30%)と高いことが示されている<sup>a)</sup>。しかし高齢者であっても、生涯再発率は高い可能性がある。J-RBRの解析によれば、65歳以上のMCNS患者の治療開始後から初回再発までの期間は中央値で647日(95%CI 466-828日)、累積再発率は0.77と高値であったと報告されている(表4)<sup>4)</sup>。

## 2) 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) は MCNS と類似の発症様式・臨床像を呈するが、MCNS と比較してステロイド抵抗性の経過をとることが多く、寛解率は低く、再発率や末期腎不全に至る率が高い。成人 FSGS 38 名を対象とした JNSCS の報告で、平均 4.6 年程度の観察期間において、完全寛解は 71.1%、不完全寛解 I 型が 76.3%、不完全寛解 II 型は 88.2% と、ほぼ 100% 近い完全寛解の得られる MCNS と比較し明らかに低いことが示されている<sup>a)</sup>。また J-RBR における 9 例の高齢 FSGS 患者 (65 歳以上) での完全寛解率、不完全寛解 I 型は約 2 年の観察期間でそれぞれ 66.7%、83.3% とされ、MCNS より低い膜性腎症よりは高い奏効率であった<sup>4)</sup>。

ステロイド療法の短期少量使用では寛解導入率が低いため、海外では長期 (16~24 週以上) で中等量から高用量 (プレドニゾロンとして 0.5~2 mg/kgBW/日) のステロイド療法が提案されている<sup>14)</sup>。わが国での初期治療としては、経口プレドニゾロン 1 mg/kgBW/日 (最大 60 mg/日) を 2~4 週程度継続することが勧められる。また、ステロイド薬内服単独での寛解導入率は高くはなく、成人のデータは不十分ながステロイドパルス療法が有効である可能性があり<sup>15~17)</sup>、ステロイド抵抗性の場合、シクロスポリンを免疫抑制薬として追加することが提案されている<sup>18~20)</sup>。さらに、治療抵抗性例において LDL アフェレシス療法の有効性も示されている<sup>21~24)</sup>。

原発性 FSGS の再発率は成人では十分なデータが存在しない。上記 J-RBR の解析では、高齢者 (65 歳以上) での約 1~3 年の観察では、尿蛋白 1 g/日以上での再発は 0% と少ないようである<sup>4)</sup>。ただし、移植腎で頻回に再発することが知られており<sup>25)</sup>、ステロイドに加え免疫抑制薬、特にカルシニューリン阻害薬などの役割が期待されているが、カルシニューリン阻害薬の中止後に 60% 程度の再発が報告されている<sup>26)</sup>。

## 3) 膜性腎症 (MN)

膜性腎症 (membranous nephropathy : MN) は高齢者ネフローゼ症候群で最も頻度が高く、さらに 40% 近くが難治性ネフローゼ症候群を呈する。わが国の MN の治療反応性については、いくつかの報告がある<sup>27~29)</sup>。なかでも 2000 年以前のデータとしては、Shiiki らによる 949 例の解析で 42.1% が完全寛解、不完全寛解 I 型・II 型はそれぞれ 24.6%、17.1% であった<sup>28)</sup>。最近の疫学研究として、成人 MN 152 例を対象とした JNSCS の報告では、平均 4.2 年程度の観察期間において完全寛解は 67.8%、不完全寛解 I 型が 75.0%、不完全寛解 II 型は 86.5% と、ほぼ 100% 近い完全寛解の得られる MCNS に比較し明らかに低く、FSGS と比較し、ほぼ同等であることが示されている<sup>a)</sup>。また J-RBR における 29 例の高齢 MN 患者 (65 歳以上) での完全寛解率、不完全寛解 I 型達成率は約 1~3 年の観察期間においてそれぞれ 55.2%、62.1% と JNSCS に比較し、低い結果であった<sup>4)</sup>。一方で、Yamaguchi らは 171 例の原発性 MN 患者において、年齢による寛解率の差はなかったことを報告しており、寛解率の観点においては、高齢という理由のみで治療しない理由にはならない<sup>30)</sup>。

長期的には 30% が自然寛解するとされ<sup>29,31)</sup>、MN の特徴の 1 つとして、自然寛解の可能性があることがあげられる。前出の Shiiki らの報告では、ステロイドや免疫抑制薬を使用しない支持療法のみの場合でも 37.4% が完全寛解となっていることが示されており、治療合併症のリスクが高い患者の方針を検討するうえで注目に値する<sup>24)</sup>。KDIGO のガイドラインでは、約半年の支持療法で寛解しない場合にステロイドや免疫抑制療法による治療を検討することが提唱されており、尿蛋白が 4 g/日以下の場合、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) でも安全な治療が可能で、これを第一選択薬として推奨する意見もある<sup>32)</sup>。一方で、Yamaguchi らは完全寛解促進因子としての早期ステロイド (±シクロスポリン) 使用を報告している<sup>33)</sup>。支持療法のみで経過をみるべきかは、ネフローゼ症候群の程度や治療による有害事象リスクなどを勘案して個別に決めることが望ましい。

MNの寛解導入率を高める意味で、わが国ではステロイド薬以外にシクロスポリンやミゾリビンなどの免疫抑制薬も寛解に対して有効性があると報告されている<sup>12,34)</sup>。Eriguchiらは103例の原発性MN患者に対する低用量シクロホスファミドをステロイドに併用した治療によって、約8.5年の観察期間で87.4%に不完全寛解I型、75.7%に完全寛解が認められたとし、既存の報告よりも良好な成績を報告している<sup>35)</sup>。

原発性MNの再発率は海外では24~60%程度<sup>12,36)</sup>、わが国では25~33%と報告されている<sup>35,37)</sup>。Kitajimaらは3年以上観察された146例の原発性MN患者において、105名(72%)に完全寛解あるいは不完全寛解I型が得られ、このうちの26例(25%)に再発を認めたとしている。再発患者では治療による完全寛解あるいは不完全寛解I型の達成率は42%で、初回治療による寛解率よりも低いことが示されている<sup>37)</sup>。一方で前出の低用量シクロホスファミド併用療法の場合、103例中22例に1回、6例に2回、2例に3回の再発を認めているが、再発後の治療により1年で80%、2年で95%に寛解が得られたとしている<sup>35)</sup>。また、高齢者(65歳以上)ではJ-RBR研究の解析において、不完全寛解I型あるいは完全寛解が18例中2例と再発率は低い可能性が示されている<sup>4)</sup>。

#### 4) 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)はまれな疾患で、種々の免疫複合体疾患や感染症に続発することが多い。特発性MPGNは30歳代までの小児・若年層にほぼ限られ、それ以降の発症はほとんどが続発性であるとされている<sup>32,38,39)</sup>。

本疾患の寛解率に関しては十分なエビデンスはない。過去の報告には続発性MPGNが混在しており、全体としての寛解率を論じることは難しく<sup>40)</sup>、移植腎にて27~65%の再発の報告がある<sup>15,41)</sup>程度である。

#### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syn-

drome, minimal change nephrotic syndrome, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, relapse)で、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

#### ● 参考にした二次資料

- 猪阪善隆, 他. 平成27年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ(山本陵平らによる解析)
- 丸山彰一, 他. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ(山本陵平らによる解析)
- 渡辺 毅. 疫学・登録分科会, 進行性腎障害に関する調査研究平成23年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2012: 53-62.
- 横山 仁. 疫学・登録分科会, 進行性腎障害に関する調査研究平成23年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2012: 46-52.
- ネフローゼ症候群診療指針. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌2011: 53: 78-122.
- 今井圓裕. 難治性ネフローゼ症候群分科会, 進行性腎障害に関する調査研究平成23年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2012: 21-6.

#### ● 引用文献

- Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.
- Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-12.
- Tse KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316-20.
- Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 496-505.
- Muso E. Kidney Int suppl 1999; 71: S122-5.
- Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.
- Komukai D, et al. Nephrology(Carlton). 2016: 887-92.
- Palmer SC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD001537.
- Zhao L, et al. Intern Med 2015; 54: 2101-8.
- Shinzawa M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 1040-8.
- Eguchi A, et al. NDT 2010; 25: 124-9.
- Fujinaga S, et al. Pediatr Nephrol 2011; 26: 479-83. (レベル5)
- Yokoyama H, et al; the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry of the Japanese Society of Nephrology, and the Progressive Renal Disease Research of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 903-20.
- KDIGO clinical practice guideline.
- Kirpekar R, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1143-52.

16. Chang JW, et al. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 349-54.
17. Pena A, et al. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1875-80.
18. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1377-84.
19. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-6.
20. Braun N, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3) : CD003233.
21. Tojo K, et al. *Jpn J Nephrol* 1988 ; 30 : 1153-60.
22. Hattori M, et al. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1121-30.
23. Muso E, et al. *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341-4.
24. Muso E, et al. *Nephron Extra* 2015 ; 29 : 58-66.
25. Ponticelli C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2363-72.
26. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-6.
27. 堺 秀人, 他. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-61.
28. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7.
29. Kida H, et al. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 64-9.
30. Yamaguchi M, et al. *PLoS One* 2014 ; 9 : e110376.
31. Schieppati A, et al. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-9.
32. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1429-47.
33. Yamaguchi M, et al. *PLoS One* 2014 ; 9 : e100835.
34. Shibasaki T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-26.
35. Eriguchi M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3082-8.
36. Troyanov S, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1199-205.
37. Kitajima S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 278-83.
38. Neary JJ, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2052-7.
39. Smith RJ, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2447-56.
40. Little MA, et al. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 504-11.
41. Takei T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 214-7.

# 3 予後・合併症

## 要約

原発性ネフローゼ症候群の腎予後は微小変化群は良好だが、その他は5年以上の長期予後は悪い。死因として、腎予後が良好な微小変化群を含め、感染症が多いことは治療を行う上で重要なポイントである。合併症としてその他に、悪性腫瘍や血栓症、急性腎障害に注意を払う必要がある。

### 1) 腎予後

#### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

JNSCSによる成人データでは、3~5年の経過において血清クレアチニン値の2倍化が1.9%、末期腎不全が1.3%(表5)であり<sup>a,b)</sup>、J-RBRでの高齢者データでは腎機能悪化は0%と少なくとも短期的には良好な腎予後が得られている(表6)<sup>1)</sup>。しかし、より長期的予後に関してはわが国のデータは少なく、よくわかっていない。米国の51例に対する平均14年の観察では、3例のみに腎機能障害を認めたのみであった<sup>2)</sup>。一方で、中国からの報告では340例の10~20年の観察において32例(9%)が末期腎不全に

進展したとしているが、多くは初期治療においてステロイド抵抗性であったとしており、MCNSの診断自体に問題があった可能性がある<sup>3)</sup>。少なくともステロイド反応性が良好なものに関して、腎予後は良好としてよいと思われる。

#### 2. 巣状分節性糸球体硬化症

ThomasらのFSGS 197例に対するステロイド単独療法では、23%が腎不全に陥り、透析が導入されている<sup>4)</sup>。わが国では昭和50年~平成5年に発症した成人FSGSの腎生存率(非透析導入率)は10年で85.3%、15年で60.1%、20年で33.5%と報告されており、長期的な腎予後は不良である。JNSCSのデータでも約4~5年のやや短期の観察で、血清クレアチ

表5 JNSCSにおける各病型別での腎予後

原疾患	MCNS	FSGS	MN	その他
人数(男性%)	157(57.3)	38(65.8)	152(55.3)	31(57.6)
観察期間(年)	4.3(3.1~4.9)	4.6(4.0~5.0)	4.2(2.8~4.9)	4.0(2.6~4.7)
尿蛋白(g/日 or gCr)	7.0(4.4~10.3)	6.0(4.3~8.8)	4.7(3.1~6.4)	5.5(3.9~7.6)
ステロイド and/or 免疫抑制薬使用(%)	98.7	92.1	85.5	72.7
ステロイド使用(%)	96.8	92.1	80.8	72.7
ステロイドパルス(%)	27.4	26.3	16.6	39.4
血清Cr 1.5倍化(%)	1.9	13.2	14.5	32.3
血清Cr 2倍化(%)	1.9	7.9	9.9	29.0
末期腎不全(%)	1.3	2.6	2.6	19.4

(二次資料 a,b)より引用)

表6 J-RBRにおける高齢者(65歳以上)での各病型別での寛解率

原疾患	MCNS	FSGS	MN
人数 (75歳以上)	19(12)	6(4)	29(12)
観察期間(日)	701 (318~701)	767 (423~839)	578 (404~970)
血清Cr 1.5倍化(%)	0	0	17.2
血清Cr 2倍化(%)	0	0	3.4
末期腎不全(%)	0	0	0

(文献1)より引用)

ニン1.5倍化は13.2%，2倍化で7.9%，末期腎不全が2.6%と，予後はMCNSに比較し，明らかに悪い<sup>b)</sup>。

### 3. 膜性腎症

わが国における1,000例超の調査結果によると<sup>5)</sup>，腎生存率は10年で90%，15年で80%，20年で60%であり，長期的な予後は必ずしも良好とはいえない<sup>5)</sup>。JNSCSにおける3~5年の短期予後でも，血清クレアチニンの1.5倍化，2倍化，末期腎不全進展率はそれぞれ15%，10%，2.5%とMCNSに比較して高い。

腎予後悪化の臨床的予測因子としては，男性(リスク比2.36)，高齢(60歳以上リスク比2.25)，既存の腎機能障害(血清クレアチニン1.5mg/dL以上リスク比2.78)があげられている<sup>5)</sup>。Yamaguchiらはより短期の観察ではあるが，年齢は完全寛解率に有意な差をもたらさない(ただし，高齢者でやや腎機能低下が速い傾向)が，喫煙が腎機能低下の有意なリスクであるとしている<sup>6)</sup>。100例超における低用量シクロホスファミドとステロイドの併用で，長期腎生存率(非透析導入)は10年でほぼ100%，20年でも90%弱とかなり良好な成績が得られている<sup>7)</sup>。

### 4. 膜性増殖性糸球体腎炎

古い文献ではあるが，特発性，続発性を合わせて自然経過をみた場合の10年腎生存率は小児で40~50%と報告されている<sup>8)</sup>。現在，日本で成人MPGNのコホート研究が進行中であり，その結果が待たれる。

## 2) 生命予後と死因

### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

MCNSの腎予後は悪くないが，生命予後に関しては必ずしも良好とはいえないデータがある。JNSCSによる成人データでは3~5年の経過において約6%が死亡しており，その5割強が感染症死であった(表7)<sup>a,b)</sup>。また，J-RBRでの高齢者データでも，数年の経過で29例中2例が死亡し，1例は再発治療中の感染症死であった(表8)<sup>1)</sup>。このように腎予後のよいMCNSにおいて，感染症が無視できない予後悪化因子であることは，治療を検討するうえで重要な課題であると認識できる。

### 2. 巣状分節性糸球体硬化症

FSGSの患者予後に関する長期的データはわが国からは少ない。5年までの短期データとしてはJNSCSによる解析で2.6%(38例中1例)の死亡，J-RBRによる高齢者での解析でも0%と患者予後は短期的には良好にみえる。しかし，同じアジアの台湾の長期成績では約10年で14.4%の死亡を認め，MNの17.2%と同等に高い死亡率であったと報告されている<sup>9)</sup>。ニュージーランドからの報告でも，20年で約30%，40年で約60%とMCNSによる死亡率の約2倍の高率であり<sup>10)</sup>，長期の患者予後は良好とはいえないと考えられる。ただし，これらの報告では，死因の詳細は明らかとなっていない。

### 3. 膜性腎症

約3~5年の観察期間をもつJNSCSにおける死亡率は約8%と，MCNSやFSGSよりも高率である。また，MCNSと同様に感染症死が40%超を占めていること，悪性腫瘍死も40%とCKD患者の主たる死因である心血管死亡を凌駕した傾向であることは注目に値する(表7)<sup>a,b)</sup>。J-RBRでは29例の高齢MN患者の死亡は数年の経過では観察されていないが<sup>1)</sup>，YamaguchiらによるMN患者171例の報告では約1~5年(中央値3年)の観察で，死亡率は65歳未満では1.1%にすぎないが，65~70歳で7.5%，70歳超で17.1%と高齢者の死亡率が高い<sup>11)</sup>。高齢者では死亡率が高くなるのは当然とも考えられるが，問題は死因で，70歳超の死亡7例のうち6例が感染症死であり，MN自体あるいはその治療に関連する死

表7 JNSCSにおける各病型別での死亡

原疾患	MCNS	FSGS	MN	その他
人数(男性%)	157(57.3)	38(65.8)	152(55.3)	31(57.6)
観察期間(年)	4.3(3.1~4.9)	4.6(4.0~5.0)	4.2(2.8~4.9)	4.0(2.6~4.7)
ステロイド and/or 免疫抑制薬使用(%)	98.7	92.1	85.5	72.7
ステロイド使用(%)	96.8	92.1	80.8	72.7
ステロイドパルス(%)	27.4	26.3	16.6	39.4
死亡(%)	5.7	2.6	7.9	3.2
感染症死(%)	55.6	100	41.7	100
悪性腫瘍死(%)	22.2	0	41.7	0
心血管死(%)	11.1	0	8.3	0
その他の死(%)	11.1	0	8.3	0

(二次資料 a,b)より引用)

表8 J-RBRにおける高齢者(65歳以上)での各病型別での死亡

原疾患	MCNS	FSGS	MN
人数 (75歳以上)	19(12)	6(4)	29(12)
観察期間(日)	701 (318~701)	767 (423~839)	578 (404~970)
死亡(N)	0	0	2
死因	N/A	N/A	感染症 1 突然死 1

(文献1)より引用)

亡であることが示唆される。

### 3) 合併症発生率

#### 1. 総論

JNSCS<sup>a,b)</sup>およびJ-RBR<sup>1)</sup>からの合併症発生率をみると(表9, 10), 最も頻度の高いものが15~30%の発症を認める糖尿病である。ステロイドなどの治療に関連していることが示唆されるが, その程度や持続などに関する情報は明らかでない。次に頻度として高いのが感染症であり, 5年以内の観察において5~10%前後の発症率となっている。感染症は前述のように死因に直結する重要な合併症であり, また, 腎予後自体のよいMCNSで高率であることから, 非常に重要な問題となる。悪性腫瘍の合併はMNで多いことが予測されるが, 2次性を否定した原発性MNであるためか, 有意な発症率の差は

MCNSやFSGSと比較して認めず, 5年以内の観察で5%以内の発症であった。血栓症や心・脳血管障害, 無菌性骨壊死や消化性潰瘍は, 一部は予防もされているためか, わが国では発症率がきわめて低いことが確認できる。

#### 2. 感染症

難治性ネフローゼ症候群はそれ自体が細胞性免疫を低下させることも知られており, 基本的治療薬としてステロイド薬と免疫抑制薬が長期に投与されている場合が多く, 細胞性免疫の低下を介した感染症の発症リスクはきわめて高いと推定される。代表的な日和見感染症としては, 結核, ニューモシスチス肺炎, サイトメガロウイルス感染症があげられる。

2002年の難治性ネフローゼ症候群診療指針では, 膜性腎症患者群において最終観察までに感染症を併発したのは1.9%, さらに感染症で死亡した症例は0.9%であり, 必ずしも易感染性が顕著とはいえない<sup>12)</sup>。しかし前述のように, 最近のJNSCSやJ-RBRのデータではMCNSやMNにおいて感染症のリスクは高く, しかも死因につながっているという点で無視できない問題である。Yamaguchiらは約1~5年経過観察した171例の原発性MN患者において, 感染症の合併が65歳未満, 65~70歳, 70歳超でそれぞれ2.2%, 7.5%, 19.5%と高齢者で顕著であり, 70歳超が感染症合併の有意なリスク因子であることを報告している<sup>11)</sup>。本報告では8例中6例が死亡に至っており, JNSCSのデータと合わせ, 感染症発症は死亡につながる重症な合併症との認識が重要で

表 9 JNSCS における各病型別合併症

原疾患	MCNS	FSGS	MN	その他
人数(男性%)	157(57.3)	38(65.8)	152(55.3)	31(57.6)
観察期間(年)	4.3(3.1~4.9)	4.6(4.0~5.0)	4.2(2.8~4.9)	4.0(2.6~4.7)
ステロイド and/or 免疫抑制薬使用(%)	98.7	92.1	85.5	72.7
ステロイド使用(%)	96.8	92.1	80.8	72.7
ステロイドパルス(%)	27.4	26.3	16.6	39.4
要入院感染症(%)	5.7	7.9	4.6	6.5
要入院血栓症(%)	1.3	0	1.3	0
要入院心疾患(%)	0.6	0	0	3.2
要入院脳卒中(%)	0	2.6	0.7	3.2
悪性腫瘍(%)	2.5	2.6	3.9	3.2
糖尿病(%)	14.0	23.7	23.7	6.5
無菌性骨壊死(%)	0.6	0	0.7	0
消化性潰瘍(%)	0	2.6	0.7	0

(二次資料 a,b)より引用)

ある。

感染症のハイリスク因子としては高齢のほか、免疫グロブリン濃度があげられる。ネフローゼ症候群では免疫グロブリン分画の喪失があり、液性免疫の低下が潜在的に存在する。日本人の原発性ネフローゼ症候群患者を対象とした免疫グロブリン濃度と感染リスクを検討した報告では、血清 IgG 値が 600 mg/dL 未満では感染症の相対リスクが 6.74 倍へと有意に増加していた<sup>13)</sup>。

特に難治性ネフローゼ症候群、ステロイド薬や免疫抑制薬投与中の症例では著明な免疫低下があり、適切な感染予防策をとるとともに、発熱などの感染症に関する臨床症状の観察と日和見感染に対する適切な検査を行い、速やかに診断と治療を行うことが重要となる。また医療従事者による感染予防対策に加え、患者に対する感染予防および早期発見についての教育も重要である。

### 3. 心血管病

CKD は心血管病のリスクとして広く認識されるに至っており、そのうちでも高度の蛋白尿が遷延する難治性ネフローゼ症候群患者は、合併する高血圧、脂質異常症および血栓易形成性からも、また、薬剤誘発性の高血圧、糖尿病からも心血管病発症のハイリスク群と考えられる。実際、142 例の非糖尿病性ネフローゼ症候群の成人患者を対象とした米国の過去起点コホート研究では、高血圧と喫煙による

表 10 J-RBR における高齢者(65 歳以上)の各病型別合併症

原疾患	MCNS	FSGS	MN
人数(75 歳以上)	19(12)	6(4)	29(12)
観察期間(日)	701 (318~701)	767 (423~839)	578 (404~970)
要入院感染症(%)	10.5	0	6.9
悪性腫瘍(%)	5.3	0	3.4
糖尿病(%)	15.8	33.3	17.2

(文献 1)より引用)

リスクを補正しても、心筋梗塞の相対リスクは 5.5 倍、冠動脈疾患死の相対リスクは 2.8 倍であった<sup>14)</sup>。ただしわが国の主要医療機関にアンケート形式で調査した 2002 年の難治性ネフローゼ症候群診療指針では、膜性腎症患者群〔平均年齢 50.7 歳(初診時)〕において最終観察(平均 79.3 カ月)までに心血管病を併発したのは 1.1%、さらに心血管病で死亡した症例は 0.5%であり<sup>12)</sup>、絶対リスクが高いとはいえない。しかし、健常人と比べて心血管イベントが多いかどうかは、よくデザインされた比較研究で検証する必要がある。

小児ネフローゼ症候群における心血管病のリスクに関する研究が、海外で報告されているが、心血管病の発症を増加させるか否かは十分なエビデンスが

ない。小児ネフローゼ症候群は、動脈硬化の指標である頸動脈内中膜複合体肥厚度が、健常人に比べて高いことが海外の研究で報告されている<sup>15,16</sup>。小児再発性ネフローゼ症候群の既往歴を有する米国の成人40例を対象にした調査では、8%が30代前後で心筋梗塞を発症していた<sup>17</sup>。同年齢の健常人と割合が同程度と結論づけているが、直接の比較検討はなされておらず、なおかつ小規模の記述研究であるため、小児再発性ネフローゼ症候群の既往が心血管病の発症リスクを高めるかどうかについて、よくデザインされた比較研究で検証する必要がある。

#### 4. 血栓症

ネフローゼ症候群では血栓促進因子の増加、血栓抑制因子の減少、線溶系の活性低下により血栓塞栓症を生じやすく、下肢の深部静脈血栓症や腎静脈血栓症から肺塞栓症などの重篤な病態の原因になり得る。

ネフローゼ症候群と血栓塞栓症の疫学は、頻度を一般住民と比較した研究と、ネフローゼ症候群のなかでリスクファクターを比較した研究の2つに大別される。血栓塞栓症の頻度については、血栓塞栓症の定義(血栓症の部位・症候性か否か・動脈系か静脈系か)・診断方法・ネフローゼ症候群の原因疾患の違いによって、研究の間で大きくばらついている。

ネフローゼ症候群では、一般住民と比べて血栓塞栓症の頻度が高い実態が海外の研究で示されている。1979~2005年にかけての入院患者を対象とした米国の研究では、ネフローゼ症候群の患者(約93万症例)は、非ネフローゼ症候群の患者(約8億9千万症例)に比べて、肺塞栓の有病割合が1.39倍高く、深部静脈血栓症の有病割合が1.72倍高かった<sup>18</sup>。デンマークの大規模なネステッド・ケースコントロール研究(ケースが13万例、コントロールが64万例)では、ネフローゼ症候群による静脈血栓症の発生率は2.89倍であった。特にネフローゼ症候群の診断から90日以内が23.2倍、90日以上から1年以内が6.9倍と高かった<sup>19</sup>。

静脈血栓塞栓症・動脈血栓塞栓症の発症に関する記述データとリスク因子が複数の研究から報告されている。オランダのネフローゼ症候群患者298例の過去起点コホート研究では、症候性の静脈血栓塞栓

症と動脈血栓塞栓症の絶対リスクはそれぞれ1年当たり1.02%と1.48%であった<sup>20</sup>。特にフォローアップ開始から6カ月以内では、静脈血栓塞栓症と動脈血栓塞栓症の絶対リスクはそれぞれ1年当たり9.85%と、5.52%であった。静脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は、尿蛋白量/血清アルブミン比であった。動脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は、性別、高血圧、糖尿病、喫煙歴、過去の既往、推算GFRであった。ルーマニアのネフローゼ症候群256例を対象にしたコホート研究では、静脈血栓塞栓症が11%に発症し、発生率は100例年当たり4.4例であった。静脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は、血清アルブミン低値、尿蛋白高値、ATIII活性低値であった<sup>21</sup>。米国とカナダの898症例の膜性腎症(非ネフローゼ症候群も含む)を対象としたコホート研究では、静脈血栓塞栓症の発生割合は平均79カ月間で7.2%であり、100例年当たり1.7例であった<sup>22</sup>。静脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は血清アルブミン低値であり、特に血清アルブミン2.8g/dL以下の場合、2.8g/dLより高い場合に比べて、発症が2.53倍高かった(調整オッズ比)。イギリスの特発性膜性腎症78例の分析では、静脈血栓塞栓症が19%に合併した。静脈血栓塞栓症に関連する因子は、血清アルブミンの低下と、尿蛋白量の増加であった<sup>23</sup>。小児ネフローゼ症候群患者で深部静脈血栓症を合併する場合は、カテーテル留置例が多いことも示されている<sup>24</sup>。従来をレビューした2009年の総説では、ネフローゼ症候群に合併する血栓塞栓症の頻度が、小児で2.8%、成人で26.7%と報告している<sup>25</sup>。静脈血栓塞栓症の頻度は、ネフローゼ症候群の原因疾患によって異なる。先述の総説では、腎静脈血栓症の頻度が、膜性腎症で37%、膜性増殖性腎炎で26.2%、微小変化型ネフローゼ症候群で24.1%、巣状分節性糸球体硬化症で18.8%とまとめている<sup>25,26</sup>。

症状の有無を問わず、画像検査でスクリーニングした場合の静脈血栓塞栓症の有病割合は高い。中国のネフローゼ症候群512例(小児80例を含む)を対象に肺動脈造影CTと腎静脈造影CTの両方でスクリーニングした研究では、肺塞栓または腎静脈血栓は35%に認められ、成人の38%と小児の19%を占

めた<sup>27)</sup>。肺塞栓と腎静脈血栓の合併が85例(17%)であった。有症状の肺塞栓または腎静脈血栓の割合は25例(4.9%)であった。原疾患の別でみると、肺塞栓または腎静脈塞栓の割合は、膜性腎症の48%、アミロイドーシスの36%、全身性エリテマトーデスの22%、微小変化型ネフローゼ症候群の18%、IgA腎症の16%、巣状分節性糸球体硬化症の14%にみられた。

中国のネフローゼ症候群312例を対象に肺血流シンチグラムでスクリーニングした研究では、20.8%に肺血栓塞栓を認めた。多変量解析の結果、肺塞栓血栓と関連したのはDダイマーの高値であり、蛋白尿は関連性が認められなかった<sup>28)</sup>。これらの報告から、無症状のために診断されない肺血栓塞栓症や腎静脈血栓症が相当数存在する可能性がある。

### 5. 悪性腫瘍

従来より、ネフローゼ症候群に悪性腫瘍が合併しやすいと報告されてきた。報告対象の腎疾患は特に膜性腎症が多く、2014年には膜性腎症における悪性腫瘍の発生を分析した系統的レビュー・メタ解析研究が発表された。この研究によると、欧米からの6つの研究(n=785)を統合した場合の悪性腫瘍の発生割合が10.0%(95%CI 6.1-14.6%)であり、悪性腫瘍の種別で最多であったのは肺癌で、続いて多い腫瘍は前立腺癌・血液系腫瘍・大腸癌・乳癌・胃癌/食道癌であった<sup>29)</sup>。

一方、中国で行われた1985~2005年に膜性腎症と診断された390症例の後ろ向きコホート研究では、悪性腫瘍の合併率は3.1%と報告されている<sup>30)</sup>。前述の2002年にわが国で行われた主要医療機関へのアンケート調査では、最終観察までに悪性腫瘍で死亡した膜性腎症患者は1.2%であり、全一次性ネフローゼ症候群患者の経過観察中における悪性腫瘍の合併は3.4%で、消化器癌が中心であった<sup>12)</sup>。また2012年J-RBRにおける膜性腎症の集計データ(平均年齢62.2±14.3)が報告され、悪性腫瘍に関連した膜性腎症は813症例のうち8例(1.0%)で、固形癌は前立腺癌と膀胱癌の2例のみであった<sup>31)</sup>。アンケートやJ-RBRでも症例のエントリーに選択バイアスが存在する可能性があるが、上記の中国からの報告も併せ、アジア人の膜性腎症患者における悪性腫瘍の合

併率は欧米人に比べて低い可能性がある。

膜性腎症以外のネフローゼ症候群における悪性腫瘍の合併では、よく知られている例は微小変化型ネフローゼ症候群と悪性リンパ腫の合併であるが、悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍の合併に関する症例報告も数多く存在する。ネフローゼ症候群88症例(膜性腎症20症例を含む)を対象に13年間のフォローアップを行った症例集積研究では、悪性腫瘍の発症が8症例(9.1%)であった。悪性腫瘍の診断時期は、8例のうち6例がネフローゼ症候群の診断前であり、残り2例はネフローゼ症候群の診断後であった<sup>32)</sup>。また、1980~2010年に診断されたネフローゼ症候群4,293例を対象に含めたデンマークのコホート研究では、中央値5.7年の観察期間中に338症例で悪性腫瘍が診断され(5年の累積発生割合で4.7%)、一般人口と比較して診断が1.73倍多かったことを報告している<sup>33)</sup>。またこの研究では、悪性腫瘍を発症した場合、ネフローゼ症候群の合併例では非合併例と比較して死亡率が1.20倍高い(95%CI 1.02-1.42)ことを報告している<sup>33)</sup>。

膜性腎症を代表とする難治性ネフローゼ患者に対する癌スクリーニングをどこまで行うべきかについては、結論は得られていない。

### 6. 急性腎不全

難治性ネフローゼ症候群に特化した急性腎不全(ARF)の合併頻度に関する報告は見当たらなかった。一方、微小変化型ネフローゼ症候群では、単施設における記述研究がある<sup>34)</sup>。微小変化型ネフローゼ症候群99例の診断時に、17例(17%)がARFを合併していた。経過中を含めると、24例がARFに至った。ARFを呈した群は、そうでない群と比して高齢・男性・高血圧・低アルブミン血症があり、尿蛋白量が多い傾向にあり、最終フォローアップ時の血清クレアチニン値が高値であった。また特発性ネフローゼ症候群277例の検討では、95例(34%)が急性腎障害(AKI, RIFLE分類で定義)を発症していた<sup>35)</sup>。なお、AKIの発症例のうち腎生検が行われた32例の組織型は、微小変化型ネフローゼ症候群が16例、IgA腎症が5例、軽度のメサンギウム増殖が1例であった。AKIのリスク因子として、低アルブミン血症・高齢・男性があげられた。これらの研究か

ら、ネフローゼ症候群における ARF 発症の主要な機序は、低アルブミン血症による有効循環血漿量の低下と想定される。特に高齢者では、基礎となる血管病変が背景にあるために腎循環不全に陥りやすく、腎前性 ARF の発症や腎性 ARF への移行が起りやすいと考えられる。

一方、小児のネフローゼ症候群では、北米の 17 施設での入院を対象とした研究がある。この研究では、AKI(RIFLE 分類で定義)は 58.6% にみられた。AKI 発症との関連因子は、感染症(調整オッズ比 2.24 倍, 95% CI 1.37-3.65), 腎毒性のある薬剤(調整オッズ比 1.35, 95% CI 1.11-1.64), 薬剤曝露期間(調整オッズ比 1.10, 95% CI 1.05-1.15), 薬剤曝露の強度(intensity)(調整オッズ比 1.34, 95% CI 1.09-1.65)であった<sup>36)</sup>。カルシニューリン阻害薬で治療中の小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 16 例(巣状糸球体硬化症が 8 例, 膜性増殖性腎炎が 4 例, IgM 腎症が 3 例, 微小変化型ネフローゼ症候群が 1 例)の追跡研究では、AKI が 81.3% にみられた<sup>37)</sup>。AKI の発生回数が多いほど、最終フォローアップ時の推算糸球体濾過量の低値と関連していた。このように、小児においても急性腎不全の発症はまれではなく、予防のために感染症の合併症や腎毒性のある薬剤に留意する必要がある。

治療に際しては有効循環血漿量の維持が重要であり、利尿薬の中止や適切なアルブミン製剤の投与を考慮する。また免疫抑制薬として投与しているカルシニューリン阻害薬や蛋白尿軽減を目的に投与している RA 系阻害薬は、腎前性急性腎不全を助長する可能性があり、用量の調節や休薬が必要となる。低アルブミン血症に対するアルブミン補充療法は、あくまでも急性腎不全や肺水腫などに際しての短期的な対症療法であり、慢性的に継続するべきではない。一時的に血液透析が必要となった場合にも、ほとんどの症例で離脱が期待される。

## ● 文献検索

1. 心血管病：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, cardiovascular disease)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日

本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

2. 感染症：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, infection)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

3. 血栓症：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, thrombosis)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

4. 悪性腫瘍：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, neoplasm)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

5. 急性腎不全：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, acute kidney failure, acute kidney injury)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

## ● 参考にした二次資料

- 丸山彰一, 他. 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ(山本陵平らによる解析)
- 猪阪善隆, 他. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ(山本陵平らによる解析)
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班.
- ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 5 : 78-122.

## ● 引用文献

- Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 496-505.
- Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 : 2192-201.
- Szeto CC, et al. Am J Kidney Dis. 2015 ; 65 : 710-8.
- Thomas DB, et al. Kidney Int 2006 ; 69 : 920-6.
- Shiiki H, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-7.
- Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014 ; 9 : e100835.51.
- Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3082-8.
- Cameron JS, et al. Am J Med 1983 ; 74 : 175-92.
- Chou YH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 1401-8.
- Chembo CL, et al. Nephrology (Carlton) 2015 ; 20 : 899-907.
- Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014 ; 9 : e110376.

12. 堺 秀人, 他. 日腎会誌 2002 ; 44 : 751-61.
13. Ogi M, et al. Am J Kidney Dis 1994 ; 24 : 427-36.
14. Ordoñez JD, et al. Kidney Int 1993 ; 44 : 638-42.
15. Candan C, et al. Pediatr Nephrol 2014 ; 29 : 95-102.
16. Hooman N, et al. Nefrologia 2013 ; 33 : 650-6.
17. Lechner BL, et al. Pediatr Nephrol 2004 ; 19 : 744-8.
18. Kayali F, et al. Am J Med 2008 ; 121 : 226-30.
19. Christiansen CF, et al. J Thromb Haemost 2014 ; 12 : 1449-54.
20. Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.
21. Ismail G, et al. Int Urol Nephrol 2014 ; 46 : 787-92.
22. Lionaki S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 43-51.
23. Kumar S, et al. BMC nephrology 2012 ; 13 : 107.
24. Kerlin BA, et al. J Pediatr 2009 ; 155 : 105-10.
25. Kerlin BA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 7 : 513-20.
26. Singhal R, et al. Thromb Res 2006 ; 118 : 397-407.
27. Zhang LJ, et al. Radiology 2014 ; 273 : 897-906.
28. Yang Y, et al. Am J Med Sci 2014 ; 348 : 394-8.
29. Leeaphorn N, et al. Am J Nephrology 2014 ; 40 : 29-35.
30. Zeng CH, et al. Am J Kidney Dis 2008 ; 52 : 691-8.
31. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 557-63.
32. Lund L, et al. J Intern Med 1989 ; 226 : 201-3.
33. Christiansenn CF, et al. Am J Med 2014 ; 127 : 871-7.
34. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007 ; 2 : 445-53.
35. Chen T, et al. Ren Fail 2011 ; 33 : 144-9.
36. Rheault MN, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 2110-8.
37. Beins NT, et al. Front Pediatr 2015 ; 3 : 104.

## IV 治療

# 1 治療に関する CQ

### 【微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症】

#### CQ 1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は尿蛋白減少・急性腎障害の悪化抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 1B** 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬は、初回治療において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

**推奨グレード 1D** 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり推奨する。

**推奨グレード なし** ステロイド経静脈投与(パルス療法)は、重篤な腸管浮腫があり経口ステロイドの内服吸収に疑問がある場合は考慮してもよい。

#### 要約

微小変化型ネフローゼ症候群では初回治療として通常ステロイド療法が行われているが、その有効性を検討した。微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド療法は寛解導入に有効性が高く、90%以上の反応率を示す。ステロイドパルス療法は、腸管浮腫など経口ステロイドの内服吸収に疑問がある病態での使用を考慮してもよい。

#### 背景・目的

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)では、初回治療として通常ステロイド療法が行われている。尿蛋白減少や急性腎障害の悪化抑制にステロイド療法が有効であるかどうかを検討した。

#### 解説

平成 22 年度(2010 年度)の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針<sup>a)</sup>や、2012 年の KDIGO ガイドライン<sup>b)</sup>によれば、通

常プレドニゾロン 0.8~1 mg/kgBW/日相当(最大 60 mg/日)で開始され、成人の場合小児より反応性は緩徐であるものの、早ければ2~4週間程度で尿蛋白量減少の効果が現れるとしている。その後は2~4週ごとに5~10 mg ずつ漸減し5~10 mg/日に達したら最少量で1~2年程度継続中止する。再発例では、初回治療と同等の量と投与期間の治療、あるいは初回治療より減量したプレドニゾロン 20~30 mg/日を投与する。頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗性でプレドニゾロンに加えて、免疫抑制薬を追加投与する(他項に譲る)。これら初期治療に対する系統的レビュー<sup>1)</sup>やRCT<sup>2,3)</sup>によると腎機能に

差はみられなかったが、尿蛋白を有意に減らしたとしている。また観察研究<sup>4-9)</sup>では、特に小児と成人<sup>4)</sup>、18~50歳の若者と50歳以降の成人<sup>5)</sup>、30歳未満と30歳以上<sup>7)</sup>を比較検討しており、ステロイド反応性および腎機能予後においては同等としているが、若年者のほうに再発が多くみられている<sup>7,8)</sup>。ただし、これらの研究は症例集積と考えられる研究がほとんどであるために、検討結果の解釈には注意が必要である。また成人の特徴としては、ときに急性腎不全となり、高血圧症を合併し腎機能が低下する場合もあるとしている<sup>9)</sup>。ネフローゼ症候群における急性腎不全・急性腎障害の合併頻度を厳格に調査した報告はないが、MCNSではしばしば経験される。重症の急性腎不全では血液透析の適応となるが、通常はステロイド治療により回復が得られる。

なお諸外国では、成人MCNSで経口ステロイド療法に比べ、ステロイドパルス療法で副作用は少ないが、寛解導入に有意差はないとされていた<sup>6,10)</sup>。またわが国では、成人原発性ネフローゼ症候群を対象としたステロイドパルス療法(スレプタン酸メチルプレドニゾロン(国内未承認)400 mg/日、3日間)と経口ステロイド薬30 mg/日による無作為比較試験では、MCNS例において寛解率に差はなかったと報告されている<sup>11)</sup>。しかし近年、日本人成人MCNSにおけるステロイドパルス療法は、経口ステロイド療法より早期に治療効果がみられたとしているが、再発率が多かったとする報告<sup>12)</sup>や、他方ではステロイドパルス療法は経口ステロイド療法と比べ寛解の達成率に差はなく、寛解達成までの期間が短縮され、再発率が低かったとしたコホート研究の報告がある<sup>13)</sup>。また、後者の報告では、ステロイドパルス療法と経口ステロイド療法で副作用には差がないとされているが、SLE患者におけるステロイドパルス療法では大腿骨頭壊死が多いと報告されている<sup>14)</sup>。これらを踏まえ、ステロイドパルス療法は今後のRCTでの検討が待たれるものの、重篤な腸管浮腫などがあり経口ステロイドの内服吸収に疑問がある場合や、より早期の寛解導入が望まれる場合は考慮して

もよいと考える。また、ステロイドパルス療法以外に、経口投与量より投与量を増やした静注ステロイド療法を選択することも1つの手段である。ただし、どの程度経口ステロイド量より増量すべきか一定の見解がない(CQ 15 参照)。

## ● 文献検索

PubMed(キーワード: minimal change nephrotic syndrome, nephrotic syndrome, steroid therapy, pulse steroid therapy vs steroid therapy)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139-274.

## ● 引用文献

- Gipson DS, et al. *Pediatrics* 2009; 124: 747-57.(レベル 4)
- Black DA, et al. *Br Med J* 1970; 3: 421-6.(レベル 4)
- Coggins CH. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986; 97: 18-26.(レベル 2)
- Mak SK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2192-201.(レベル 5)
- Tse KC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1316-20.(レベル 5)
- Palmer SC, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001537.(レベル 2)
- Fujimoto S, et al. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 687-92.(レベル 5)
- Nakayama M, et al. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 503-12.(レベル 5)
- Nolasco F, et al. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.(レベル 4)
- Imbasciati E, et al. *Br Med J* 1985; 291: 1305-8.(レベル 2)
- 東條静雄, 他. 腎と透析 1994; 36: 1053-64.(レベル 2)
- Fukudome K, et al. *Nephrology* 2012; 17: 263-8.(レベル 4)
- Shinzawa M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1040-8.(レベル 4)
- Nagasawa K, et al. *Lupus* 2005; 14: 385-90.(レベル 3)

## CQ 2

## 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンとステロイドの併用は、再発例において尿蛋白減少に有効であり提案する。

**推奨グレード なし** 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリン単独使用は、尿蛋白減少に有効である可能性があるが、ステロイド単独使用と比較して完全寛解率は低い可能性がある。

**推奨グレード なし** 腎機能低下抑制効果は明らかでない。

## 要 約

微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンの有効性を検討した。微小変化型ネフローゼ症候群の初期治療あるいは初回再発例に対するシクロスポリン単独使用は、ステロイド単独使用と比較して寛解率は低いものの尿蛋白減少に有効である可能性がある。また、微小変化型ネフローゼ症候群の再発例に対してシクロスポリンとステロイドの併用は、ステロイド単独と比較して尿蛋白減少、寛解までの期間短縮に有効である。腎機能低下抑制効果に関するエビデンスは見当たらない。

## 背景・目的

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)はステロイド治療により高い寛解率が得られるが、その後の再発が多く認められる。小児のMCNSを含む頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するステロイドとシクロスポリンの併用の有効性は、国内外においてRCT<sup>1,2)</sup>を含む多くの報告で示されている。成人のMCNSに対する初期治療・再発およびステロイド依存性・頻回再発型に対する有効性を検討した。

## 解説

成人MCNSを対象にシクロスポリン単独での治療(ステロイドの使用なし)およびステロイドとシクロスポリンの併用の有効性を検証したメタ解析は存在せず、シクロスポリン単独での治療を検討したRCTも見当たらないが、成人MCNSの初期治療および初回再発(初期治療26例、初回再発10例)におけるシクロスポリン単独群・シクロスポリンとステロイドパルス併用群・プレドニゾロン単独群の有効

性を比較検討した報告がある<sup>3)</sup>。完全寛解率は、シクロスポリン単独群で75%、シクロスポリンとステロイドパルス併用群で100%、プレドニゾロン単独群で92%と、シクロスポリン単独での治療は尿蛋白減少効果を認めるものの、完全寛解率ではプレドニゾロン治療よりも劣り、また完全寛解までにより長期間を必要であった(シクロスポリン単独 $40.9 \pm 35.5$ 日、プレドニゾロン単独 $21.5 \pm 15.1$ 日)。成人MCNSの初期治療あるいは初回再発例に対するシクロスポリン単独使用はステロイド単独使用と比較して、寛解率は低いものの尿蛋白減少に有効である可能性がある。

一方、成人MCNSの再発例については2つのRCTが報告されている。シクロスポリンとシクロホスファミドの臨床効果を比較した巣状分節性糸球体硬化症を含むステロイド依存性・頻回再発型ネフローゼ症候群(成人11例、小児55例)に関する小規模RCT<sup>1)</sup>では、2年後のシクロスポリン群の寛解維持率は25%(成人50%)、シクロホスファミド群63%(成人40%)とシクロスポリンはシクロホスファミドに劣るものの、両群で試験開始前と比べ再発回数やステロイド投与量の減少が認められている

( $p < 0.001$ ). また、わが国から報告された19歳以上のMCNS初回再発例に対するRCT<sup>4)</sup>では、シクロスポリンとステロイド(プレドニゾロン0.8 mg/kgBW/日)併用療法群では、ステロイド単独療法群(1.0 mg/kgBW/日)と比較し、再発後2週目の尿蛋白量の有意な減少( $p = 0.02$ )と寛解までの期間短縮( $p = 0.006$ )が認められた。しかし、シクロスポリンのMCNSに対する腎機能低下抑制に関するエビデンスは見当たらない。

### ● 文献検索

PubMed(キーワード: “nephrotic syndrome” OR “minimal change disease”)AND “cyclosporine”

AND(“randomized” OR “meta-analysis” OR “systematic review”)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

### ● 引用文献

1. Ponticelli C, et al. Nephrol Dial Transplant 1993 ; 8 : 1326-32.(レベル2)
2. Niaudet P. Pediatr Nephrol 1992 ; 6 : 1-3.(レベル2)
3. Matsumoto H, et al. Int Med 2004 ; 43 : 668-73.(レベル4)
4. Eguchi A, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 124-9.(レベル2)

## CQ 3

### 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

**推奨グレード2C** 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は、初回治療において尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり提案する。

**推奨グレードなし** ステロイドパルス療法は、腸管浮腫が顕著な重症例で考慮されることがある。

### ● 要約

巣状分節性糸球体硬化症に対して、経口ステロイド療法は初回治療において20~50%台の寛解導入率を示し有効である。ただし、組織亜型によってステロイドの有効性が異なる。ステロイド抵抗性の例では免疫抑制薬の併用が必要である。

### ● 背景・目的

比較的難治性といわれる巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)でも、通常副腎皮質ステロイド療法が行われている。尿蛋白減少や腎機能低下抑制に副腎皮質ステロイド療法が有効であるかどうかを検討した。

### ● 解説

FSGSは難治性ネフローゼ症候群の原因として、一次性ネフローゼ症候群のなかでも治療に難渋する

疾患の1つである。2010年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針<sup>a)</sup>や2012年のKDIGOガイドライン<sup>b)</sup>によれば、通常初期治療としてプレドニゾロン1 mg/kgBW/日相当(最大60 mg/日)または隔日2 mg/kgBW/日相当(最大120 mg/日)を少なくとも4週間投与することを推奨している。再発例、比較的頻回ではない再発例ではプレドニゾロン治療とシクロスポリンの併用を選択する。また頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗例ではシクロスポリン2.0~3.0 mg/kgBW/日(添付文書では3.0 mg/kgBW/日)を副作

用がない限り6カ月間使用し、少なくとも1年は使用、あるいはミゾリビン150mg/日を副作用がない限り2年間使用する、またはシクロホスファミド50~100mg/日を副作用がない限り3カ月間使用可能とする。それらの初期治療による尿蛋白減少および腎機能低下抑制のRCTはないが、観察研究が数多くある<sup>1~12)</sup>。それらの報告のうち、特に成人の場合<sup>1,5,7,8)</sup>では、初回治療において副腎皮質ステロイド療法による完全寛解は20~50%台に達し、不完全寛解も合わせると50~60%台となる<sup>1,5)</sup>。腎機能予後を改善させるためには尿蛋白減少こそが治療目的といえる<sup>1,3~7)</sup>。腸管浮腫が顕著で腸管からのステロイド吸収障害が懸念される重症例ではメチルプレドニゾン500~1,000mg/日、点滴静注3日間連続投与を1クールとし、2週間隔ほどで3クールまで繰り返すステロイドパルス療法が試みられることがある。小児のデータではあるが、メチルプレドニゾンパルス療法だけでもある程度の寛解率を得ることができると報告されている<sup>13)</sup>。しかし、成人では十分なデータはない。

一方、非ネフローゼ型や二次性でのステロイド療法を支持するデータはない。ただし自然寛解もあり、tip variant(糸球体尖部型)、腎機能保持症例、尿蛋白量が比較的少ない症例で5~23%にみられる。ステロイド抵抗性は、collapsing variant(虚脱型)にみられ、RCTはないもののシクロスポリン<sup>2)</sup>、ミゾリビン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬併用が必要といわれている。

## ● 文献検索

PubMed(キーワード: focal segmental glomerulo-

sclerosis, steroid therapy)にて2012年7月に期間を限定せず文献検索を行った。以降の文献も重要なものはさらに選び、その選択された文献を査読し、CQに関連が薄いものは除外した。また、ハンドサーチで論文を選択し、368件の文献より、タイトルおよび抄録で12件の論文を抽出した。また今回の改訂に際し、2015年7月にハンドサーチを行った。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139-274.

## ● 引用文献

- Troyanov S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1061-8.(レベル4)
- Goumenos DS, et al. *Nephron Clin Pract* 2006; 104: c75-82.(レベル4)
- Pei Y, et al. *Am J Med* 1987; 82: 938-44.(レベル4)
- Stirling CM, et al. *QJM* 2005; 98: 443-9.(レベル4)
- Korbet SM, et al. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773-83.(レベル5)
- Banfi G, et al. *Clin Nephrol* 1991; 36: 53-9.(レベル4)
- Cattran DC, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 72-9.(レベル4)
- Rydel JJ, et al. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 534-42.(レベル4)
- Hari P, et al. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 901-5.(レベル4)
- Kirpekar R, et al. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1143-52.(レベル4)
- Chang JW, et al. *Pediatr Int* 2007; 49: 349-54.(レベル5)
- Pena A, et al. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1875-80.(レベル4)
- Tune BM, et al. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 824-32.(レベル5)

## CQ 4 巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

**推奨グレード 2B** ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは、ステロイドとの併用により尿蛋白減少に有効であり提案する。

**推奨グレード なし** 腎機能低下抑制効果も期待される。

## 要約

成人の巣状分節性糸球体硬化症に対して、シクロスポリンとステロイド併用は寛解導入に対して有効である。腎機能低下抑制効果のエビデンスは少ないが期待できる。ただし、長期使用における腎毒性の問題は未解決である。

## 背景・目的

小児の巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を含むステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)については、国内外においてメタ解析<sup>1,2)</sup>やRCT<sup>3~5)</sup>などエビデンスレベルの高い臨床試験が報告されており、シクロスポリンの有効性はほぼ確立されている。成人FSGSに対するシクロスポリン単独療法が、尿蛋白減少や腎機能低下抑制に有効であるかどうかを検討した。

## 解説

成人のFSGSに対して治療開始時から免疫抑制薬の使用を支持するRCTは存在しない。ステロイド抵抗性のFSGSにおいて、カルシニューリン阻害薬と低用量ステロイドの併用療法は、寛解導入および腎機能保持に有効であると考えられる<sup>6~8)</sup>。小児例も含むSRNS(FSGS 28例、微小変化型ネフローゼ症候群 13例)を対象に、シクロスポリン群と支持療法群との寛解率、尿蛋白量を比較したRCT<sup>6)</sup>では、シクロスポリン群で有意に寛解率が高く( $p < 0.001$ )、6カ月後の尿蛋白量も少なかった。同様に、成人のステロイド抵抗性FSGSを対象としたシクロスポリン(3.5~5.0 mg/kgBW/日)・低用量ステロイド(プレドニゾロン 0.15 mg/kgBW/日)併用療法群とステロイド単独群のRCT<sup>7)</sup>においても、26週後の寛解率はシクロスポリン併用療法群で70%、ステロイド単独療法群で4%とシクロスポリン併用群で有意に高く( $p < 0.001$ )、シクロスポリン併用療法群でより腎機能が保持された(s-Crの2倍化例の比率、シクロスポリン併用療法群 25%、ステロイド単独群 52%)。これらの結果はメタ解析<sup>8)</sup>や2012年のKDIGOのガイ

ドライン<sup>a)</sup>でも数少ない良質なRCTとして引用されている。

これらの結果より、ステロイド抵抗性のFSGSでは低用量ステロイドとシクロスポリンの併用療法が、プラセボもしくはステロイド単独療法と比べて寛解導入において優れ、また、腎機能保持についても現時点で期待できる最善の治療法として推奨される。ただし、長期投与による腎毒性の問題や、シクロスポリン投与中止後の高頻度の再発<sup>7)</sup>、さらにはほかの免疫抑制薬に対する優位性、有害事象の検証、適切な投与期間、用量、投与方法などさまざまな課題を解決する治療プロトコールについては、依然として検討の余地があり、今後のエビデンス集積が期待される。

## 文献検索

PubMed [(“nephrotic syndrome” OR “focal segmental glomerulosclerosis”) AND “cyclosporine” AND (“randomized” OR “meta-analysis” OR “systematic review”)] で、2012年7月に期間を限定せず検索した。83件の文献より10論文を抽出した。また今回の改訂に際し、2015年7月にハンドサーチを行った。

## 参考にした二次資料

- a. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.

## 引用文献

1. Hodson EM, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(11) : CD003594.(レベル3)
2. Durkan AM, et al. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1919-27.(レベル1)
3. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326-

- 32.(レベル 2)
4. Niaudet P, et al. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 1-3.(レベル 2)
5. Ishikura K, et al. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-73.(レベル 2)
6. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1377-84.(レベル 2)
7. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-6.(レベル 2)
8. Braun N, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(3) : CD003233.(レベル 1)

## CQ 5

### 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 成人の微小変化型ネフローゼ症候群あるいは巣状分節性糸球体硬化症で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスポリン，シクロホスファミドの追加は，尿蛋白減少に有効であり提案する。

**推奨グレード 2D** ミゾリピンは，小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが，成人の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし，症例により使用が考慮される。

**推奨グレード なし** シクロスポリン，シクロホスファミド，ミゾリピンの追加は腎機能低下抑制に有効であるか明らかでない。

## 要約

経口ステロイド治療中の成人頻回再発型ネフローゼ症候群に対して，シクロスポリン，シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少効果がある。しかし，ミゾリピンに関する効果は不明である。蛋白尿が消失することで腎機能保持は期待されるが，これらの免疫抑制薬の直接的な腎機能保護に関するエビデンスはない。

## 背景・目的

成人では，微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)の20~30%程度が頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群に分類され，わが国のネフローゼ症候群診療指針では，再発時にステロイドを増量し，再発予防とステロイドを減量する目的でシクロスポリン，ミゾリピン，シクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用を推奨している<sup>a)</sup>。そこで成人のMCNS，あるいは巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)における頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)・ステロイド依存性ネフローゼ症候群(SDNS)に対して，免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であるか検討した。

## 解説

### 1. シクロスポリン，シクロホスファミド

成人の頻回再発型SDNSを対象としたステロイド薬と免疫抑制薬の併用あるいは追加投与による尿蛋白減少，腎機能低下抑制の検討を主目的にしたRCTはなく，シクロスポリンとシクロホスファミドの効果を比較したPonticelliらによるRCT(MCNS，あるいはFSGS以外の組織診断例は除外)の一部で解析されているのみである<sup>1)</sup>。

Ponticelliらは試験開始前2年間シクロスポリンを含む免疫抑制薬を投与されていない66例のFSGSを含むFRNSあるいはSDNS(成人11例，小児55例)を対象として，プレドニゾロン(1 mg/kgBW/日)の投与により6週間以内に完全寛解導入とし，その後

シクロホスファミド投与群(2.5 mg/kgBW/日, 8週間)とシクロスポリン投与群(5 mg/kgBW/日を9カ月間投与し, 以降毎月25%減量し, 12カ月で中止)の2群間で寛解維持率, 再発率などを比較した<sup>1)</sup>. 試験開始2年後の寛解維持率は61%(22/36例), シクロホスファミド投与群で63%〔成人例では40%(2/5例)], 25%〔成人例では50%(3/6例)]であった. また, 免疫抑制薬開始前後での平均再発回数はシクロホスファミド投与群で3.36回/年から0.66回/年へ, シクロスポリン投与群で4.11回/年から0.47回/年へ有意に減少し, さらに免疫抑制薬開始前後でのステロイド投与量もシクロホスファミド投与群で尿蛋白量が196.1 mg/kgBW/日から34.6 mg/kg/BWに, シクロスポリン投与群で156.1 mg/kgBW/日から10.6 mg/kg/BWに有意な減少がみられた. これらの結果からシクロスポリン, シクロホスファミドの追加により尿蛋白減少が期待できることが示唆される. また完全寛解, 不完全寛解I型の腎予後がよいことから尿蛋白減少が期待できるシクロホスファミドあるいはシクロスポリンの追加は, 腎機能低下抑制の観点からも期待できると推測される. しかし, 上記RCTは対象とした成人症例数が少なく, また頻回再発型SDNSに限った明確な解析がなされていない点, シクロスポリンまたはシクロホスファミドを併用しない場合と比べた解析結果ではない点などの限界を有するため, その解釈には慎重を要する.

その他シクロホスファミドに関しては, Makら<sup>2)</sup>が51例の成人のMCNSを対象にした長期予後に関する後ろ向き観察研究の一部で, シクロホスファミド(2~2.5 mg/kg/日, 連日8週間)を投与した5例の頻回再発型(2回以上)のうち, 4例がシクロホスファミド治療後平均観察期間9.1年の間寛解状態を維持したことを報告している<sup>2)</sup>. またNolascoらは89例の成人発症MCNSの長期経過に関する後ろ向き観察研究の一部で, 23例のFRNSを含む36例のシクロホスファミド投与例(うち11例でプレドニゾン併用)では寛解維持期間が長く, その66%が5年間以上寛解状態を維持したことを記述している<sup>3)</sup>. これらのエビデンスレベルは高くないが, 上記PonticelliらによるRCTの結果を支持するものである.

欧米では2.5~3.0 mg/kgBW/日を8週間使用するが, わが国では副作用防止の観点から50~100 mg/日で8~12週間投与することが多い.

## 2. ミゾリビン

小児のFRNSを対象としたRCTではプレドニゾン(1.0~2.0 mg/kg, 28日間)にミゾリビン(4 mg/kgBW/日)あるいはプラセボをそれぞれ48週間併用追加投与した場合, ミゾリビン併用群の10歳以下の群で再発率がより低下したと報告されている<sup>4)</sup>. また小児の頻回再発型SDNSでは, プレドニゾンと高用量ミゾリビン(10~15 mg/kgBW/日分2, 週2回投与)併用療法も試みられており, 再発回数の減少, 副腎皮質ステロイド薬投与量の減少効果が報告されている<sup>5)</sup>. しかし, 成人例でのミゾリビンに関するエビデンスは高用量投与を含めほとんどなく, その有効性は明らかではない. しかし, 成人ステロイド依存例において尿蛋白減少を認めたとする症例報告がある<sup>6)</sup>.

## 3. タクロリムス

シクロスポリンと同じカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスは, 現在, 腎移植における免疫抑制薬としてシクロスポリンを凌いで広く用いられているが, わが国においてタクロリムスは原発性糸球体疾患に保険適用をもたない. 北米では小児のステロイド依存性FRNSにて広く用いられており, 2012年のKDIGOガイドラインでも, シクロスポリンと同様に成人の頻回再発型・ステロイド依存性MCNSにおいての使用が勧められている<sup>b,7)</sup>. 多毛などの美容的副作用によりシクロスポリンが使用できない頻回再発型・ステロイド依存性MCNSにおいて選択肢と考えられるが, タクロリムスにも糖尿病の発症等の副作用があることは注意を要する.

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, frequently relapsing, immunosuppressive treatment)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし, 今回の改訂に際し, 2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した.

## ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 53 : 79-122.
- b. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012 ; 2 : 139-274.

## ● 引用文献

1. Ponticelli C, et al. Nephrol Dial Transplant 1993 ; 8 : 1326-32.(レベル 2)
2. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 : 2192-201.(レベル 5)
3. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986 ; 29 : 1215-23.(レベル 5)
4. Yoshioka K, et al. Kidney Int 2000 ; 58 : 317-24.(レベル 2)
5. Fujieda M, et al. Clin Nephrol 2008 ; 69 : 179-84.(レベル 5)
6. Doi T, et al. Clin Nephrol 2008 ; 69 : 433-5.(レベル 5)
7. Li X, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 1919-25.(レベル 4)

## CQ 6

ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対する免疫抑制薬の併用は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2B** ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドへのシクロスポリンの追加併用は、尿蛋白減少および腎機能低下抑制に有効であり提案する。

**推奨グレード 2D** ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドへのタクロリムス(保険適用外)の追加併用は、尿蛋白減少および腎機能低下抑制に対する有効性が示唆される。

**推奨グレード なし** そのほかの免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうかは明らかでない。

## ● 要 約

ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対して、シクロスポリンの追加には尿蛋白減少効果がある。寛解例では腎機能低下抑制効果もみられる。しかし、クロラムブシル、ミコフェノール酸モフェチルの追加にはシクロスポリン以上の尿蛋白減少効果はなく、これらの免疫抑制薬の直接的な腎機能保護に関するエビデンスもない。

## ● 背景・目的

わが国のネフローゼ症候群診療指針では、十分量のステロイド単独治療を行い1カ月後の判定で完全寛解(尿蛋白<0.3 g/日)または不完全寛解I型(0.3 g/日≤尿蛋白<1.0 g/日)に至らない場合をステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)と定義しており、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)では、シクロスポリン、ミゾリピン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬の追加、併用投与を推奨している。そこでSRNSに対

する免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であるか検討した。

## ● 解説

### 1. シクロスポリン

免疫抑制薬併用効果を検討したメタ解析では、シクロスポリンと低用量ステロイド併用群が副腎皮質ステロイド単独群に比し、有意に寛解導入に優れていることが示されている<sup>1)</sup>。しかし、このメタ解析は解析対象を必ずしもSRNSに限定しておらず、ま

た全解析でもわずか4報、シクロスポリンについては下記Cattranらの1報のみを対象に行われたものである。このため十分なエビデンスは得られず、最終的にはシクロスポリンの尿蛋白減少、腎機能保持効果についてはさらに大規模で長期の比較試験が必要であると結論づけている。

成人のSRNSを対象としたステロイドと免疫抑制薬の併用あるいは追加投与の尿蛋白減少、腎機能低下抑制効果を検討したRCTはきわめて限られるが、Cattranらの報告は参考となる。Cattranらはプレドニゾロン(1 mg/kgBW/日、連日)8週間投与により寛解導入できなかった成人のステロイド抵抗性FSGS 49例を対象として、プレドニゾロン〔0.15 mg/kg(最大15 mg)〕とプラセボを26週間投与するプレドニゾロン単独群と、プレドニゾロン〔0.15 mg/kg(最大15 mg)〕とシクロスポリン(3.5 mg/kgBW/日12時間ごと1日2回)を26週間投与するシクロスポリン併用群の2群間での尿蛋白、腎機能の推移に関するRCTを報告した<sup>2)</sup>。26週間の治療終了時点での完全寛解(1日尿蛋白0.3 g以下)率、部分寛解(1日尿蛋白3.5 g以下でかつ治療開始時の50%以下)率はシクロスポリン併用群で12%と57%、プレドニゾロン単独群で0%と4%であり、シクロスポリン併用群で有意な尿蛋白減少効果が観察された。しかし、シクロスポリン併用群では52週目までに上記完全寛解例の66%、部分寛解例の40%が再発しており、シクロスポリン中断後の早期再発傾向が明らかであった。また、約4年の平均観察期間中、クレアチンクリアランス低下速度はシクロスポリン併用群で $-5.5 \pm 18$  mL/分、プレドニゾロン単独群で $-23 \pm 39$  mL/分であり、50%以上のクレアチンクリアランスの低下も、プレドニゾロン単独群の52%に対してシクロスポリン併用群では25%とシクロスポリン併用群で有意な腎機能保持効果が観察された。これらはFSGSが確認された成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした結果であることから、病理組織診断がFSGSの例では、シクロスポリンの追加、併用投与により尿蛋白減少が期待される。また寛解が維持できた例ではシクロスポリンの併用により腎機能低下抑制も望める。

## 2. その他の免疫抑制薬

わが国では未承認のクロラムブシル、ミコフェノール酸モフェチルに関するRCTの成績が報告されている。いずれもシクロスポリンを対照薬とした試験である。Heeringらは57例のステロイド抵抗性FSGSを対象として、シクロスポリン(5 mg/kgBW/日)連日6カ月間投与群とプレドニゾロン(1.5 mg/kgBW/日)とクロラムブシル(0.1~0.4 mg/kgBW/日)連日6~12週間投与群の2群間での尿蛋白減少効果を比較検討した<sup>3)</sup>。プレドニゾロンとクロラムブシル併用群では寛解維持が困難であり、プロトコルに従い最終的にクロラムブシル併用群全例でシクロスポリンが投与されたことから、クロラムブシルにはシクロスポリンを上回る尿蛋白減少効果は期待し難い。

またGipsonらは成人のステロイド抵抗性FSGSを含む138例(ただし18歳未満93例、尿蛋白<2 g/日33例を含む)を対象として、シクロスポリン(5~6 mg/kgBW/日)投与群、ミコフェノール酸モフェチル(25~36 mg/kgBW/日、最大2 g/日)+デキサメサゾン〔0.9 mg/kgBW/日、週はじめ2日(毎週1~8週、2週ごと10~26週、4週ごと30~50週)〕投与群の2群間での尿蛋白減少効果を比較検討した<sup>4)</sup>。なお両群ともに試験開始初期6カ月間はプレドニゾロン(0.3 mg/kgBW/日、隔日6カ月間)が併用された。治療開始12カ月時点での寛解率はシクロスポリン併用群で46%、ミコフェノール酸モフェチル+デキサメサゾン併用群で33%と両群間に有意差はなく、また腎機能に関しても78週時点でシクロスポリン併用群、ミコフェノール酸モフェチル+デキサメサゾン併用群のそれぞれ14%、11%が死亡もしくは腎不全に陥っており、ステロイド薬とミコフェノール酸モフェチルの併用にはシクロスポリンの併用を上回る尿蛋白減少効果や腎機能低下抑制は期待し難いことが示唆される。

シクロスポリンと同じカルシニューリン阻害薬であるタクロリムス(保険適用外)は、小児においてはSDNSにおいて有効性を示す報告が複数なされている<sup>4)</sup>。成人でも、単群の介入試験であるものの、FSGS 6例の初期治療での寛解導入におけるタクロリムス単剤の有効性の報告<sup>5)</sup>、ステロイド+シクロ

スポリン併用でのシクロスポリン依存・抵抗例におけるステロイド+タクロリムス併用への変更での高い寛解率の報告があり<sup>6)</sup>、2012年のKDIGOガイドラインでもシクロスポリンと同様に成人のステロイド抵抗性のFSGSにおける使用が勧められている<sup>c)</sup>。最も規模の大きな試験として、成人の16週間のステロイド治療(1 mg/kgBW/日)に抵抗性を示した44例のFSGSに、タクロリムス(トラフ5~10 ng/mL)+ステロイド併用治療を行い、39%で完全寛解、14%で部分寛解、48%で無効であったとのRamachandranらの報告がある<sup>7)</sup>。うち4例にて不可逆性の腎毒性を認め、また完全寛解した17例のうち、タクロリムス中止後に5例で再発を認めている。多毛・歯肉肥厚などの美容的副作用によりシクロスポリンが使用できないステロイド抵抗性のFSGSにおいて選択肢の1つと考えられるが、中止後の再発、有害事象(腎毒性・糖尿病)には注意を要する。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, steroid resistant, immunosuppressive treatment)で、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検

索した。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.
- 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 139-274.
- 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013 作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 日本小児腎臓病学会編集, 東京, 診断と治療社, 2013

## ● 引用文献

- Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008(3): CD003233.(レベル1)
- Cattran DC, et al. Kidney Int 1999; 56: 2220-6.(レベル2)
- Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 10-8.(レベル2).
- Gipson DS, et al. Kidney Int 2011; 80: 868-78.(レベル2)
- Duncan N, et al. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3062-7.(レベル4)
- Segarra A, et al. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 655-62.(レベル4)
- Ramachandran R, et al. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 1918-24.(レベル4)

## CQ 7

ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

**推奨グレード2C** ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいはレニン・アンジオテンシン系阻害薬などによる支持療法を、一部の症例では非ネフローゼレベルまで尿蛋白減少がみられるため提案する。しかし、高度尿蛋白持続症例では腎不全に至る可能性が高いため推奨されない。

## ● 要約

ネフローゼ型膜性腎症に対して無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法で、一部の症例に対しては尿蛋白減少効果が得られる。しかし、高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く、注意が必要である。

## ● 背景・目的

膜性腎症(MN)の長期予後に関する報告では20～30%程度が自然寛解するとされており、また高齢の患者が多いことを考慮すれば、実地臨床上、副腎皮質ステロイドや副作用の多い免疫抑制薬の投与を避け、結果として無治療あるいはレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬投与などの支持療法のみで経過を観察することもある。そこでネフローゼ型膜性腎症は無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法のみでも尿蛋白減少、腎機能低下抑制を期待できるか検討した。

## ● 解説

RCTのコントロール群を含めネフローゼ型膜性腎症の無治療自然経過に関する最近の報告はない。しかし、最近PolancoらがRA系阻害薬〔アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)]非投与109例を含む328例の副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬非投与ネフローゼ型MN例を対象としたネフローゼ型MNの経過に関する後ろ向きコホート研究を報告しており、参考となる<sup>1)</sup>。彼らの報告ではRA系阻害薬非投与群における観察開始1, 2, 3年後の寛解率〔完全寛解(尿蛋白<0.3 g/日)+部分寛解(尿蛋白<3.5 g/日、血清アルブミン正常)]は11%, 13.8%, 19.3%であるが、RA系阻害薬投与群における観察開始1, 2, 3年後の寛解率は22.3%, 32.8%, 36%であり、特に一日蛋白尿が8 g未満の場合ではRA系阻害薬投与は自然寛解率を高める可能性があるとして報告している。また、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬非投与下でのネフローゼ型MNに対するRA系阻害薬の効果については、2つの少数例での検討が報告されている。Gansevoortらの報告では3 g/日以上尿蛋白を呈する副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬非投与(追加記述)のMN 14例においてリシノプリル投与前後で尿蛋白が $9.8 \pm 1.4$  g/日から $3.9 \pm 0.7$  g/日に有意に減少したとしている<sup>2)</sup>。一方、Pragaらの報告では3.5 g/日以上尿蛋白を18カ月以上認める12例の膜性腎症において、カプトプリル開始から平均

$24.4 \pm 7.6$ カ月の観察期間中に尿蛋白の有意な減少は認められなかったとされている(投与前 $7.0 \pm 1.5$  g/日、投与後 $6.1 \pm 3.2$  g/日)<sup>3)</sup>。KDIGOガイドライン<sup>a)</sup>では、少なくとも最初の6カ月間はRA系阻害薬などによる保存的治療を行い、反応の悪い症例で副腎皮質ステロイド、シクロホスファミドの併用療法を推奨している。この戦略に準じたコホート研究の結果が近年報告されており、解析対象254例中、RA系阻害薬を含む支持療法が130例で、そのうちネフローゼ患者が82%を占めたが、観察期間中央値57カ月中、不完全寛解を含めた寛解率が79%と良好な結果を示している<sup>4)</sup>。その他わが国の副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬非投与MN例の経過報告では、免疫抑制療法非施行下で支持療法として抗血小板薬とACE阻害薬の投与が行われた例では平均 $6.1 \pm 4.4$ 年の観察期間中、完全寛解、不完全寛解I型、不完全寛解II型、無反応がそれぞれ37.9% (61/161例)、23.0% (37/161例)、19.3% (31/161例)、19.9% (32/161例)であり、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬投与群と比べると、完全寛解+不完全寛解I型がやや少ないものの、両群間に有意差はなかったとしている<sup>5)</sup>。これらの報告からはネフローゼ型MNに対する無治療あるいは免疫抑制療法非投与下におけるRA系阻害薬の効果について統一した結論は得られないが、ネフローゼ型膜性腎症は全く無治療の場合あるいは免疫抑制療法を用いないRA系阻害薬投与の場合、一部の症例で非ネフローゼレベルまでに尿蛋白が減少すると考えられる。

しかし、上記のわが国からの報告<sup>5)</sup>では、支持療法群の腎生存率は副腎皮質ステロイド薬投与群に比べ有意に劣るとされている。特に高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く、注意が必要である。また、非ネフローゼレベルまでの有意な尿蛋白減少が腎機能低下抑制の必要条件と考えられることから、ネフローゼレベルの蛋白尿が持続する症例においては支持療法を続けることは推奨されない。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, idiopathic membranous nephropathy, therapy)で2012年7月までの期間で検索したものを

ベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

### ● 参考にした二次資料

- a. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.

### ● 引用文献

1. Polanco N, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697-704.(レベル4)
2. Gansevoort RT, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 (Suppl 1) : 91-6.(レベル3)
3. Praga M, et al. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 240-8.(レベル5)
4. van den Brand JA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 150-8.(レベル4)
5. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7.(レベル4)

## CQ 8

### 膜性腎症に対するステロイド単独治療は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード2D** 膜性腎症に対するステロイド単独治療を、支持療法と比較して有効である可能性があるので提案する。

### ● 要約

膜性腎症に対する副腎皮質ステロイド単独治療は、支持療法群と比較して尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果に関して優れているとはいえない。さらには副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用、副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用と比較すると蛋白尿減少効果は劣っているとされる。ただし、日本人を対象とした観察研究では支持療法と比較して、有効とされているものもある。

### ● 背景・目的

海外では、ネフローゼ型膜性腎症(MN)に対して副腎皮質ステロイドとアルキル化薬あるいは副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用が第一選択薬として推奨されている。副腎皮質ステロイド単独治療が、膜性腎症に対して尿蛋白減少あるいは腎機能低下抑制に有効であるかを検討した。

### ● 解説

膜性腎症に対して、副腎皮質ステロイド単独治療の有効性を前向きにランダム化比較試験(RCT)で評価した論文は少ないが、Cogginsら<sup>1)</sup>、Cattranら<sup>2)</sup>、Cameronら<sup>3)</sup>の論文がある。Cogginsら<sup>1)</sup>は、

プレドニゾン 100~150 mg を2カ月間隔日服用した群とプラセボ群でRCTを実施し、蛋白尿の部分寛解を含む寛解率と腎機能低下抑制がプレドニゾン群で有意に優れていたと報告している。平均観察期間23カ月中、血清クレアチニンが試験開始時の2倍を超えた症例はプレドニゾン群では34例中2例であったが、プラセボ群では38例中11例であった。Cattranら<sup>2)</sup>は、6カ月間プレドニゾン 45 mg/m<sup>2</sup>隔日投与した副腎皮質ステロイド治療群と非治療群によるRCTを実施し、平均観察期間48カ月中に蛋白尿の寛解率と腎機能低下速度には有意差はみられなかったとしている。Cameronら<sup>3)</sup>は、プレドニゾン隔日6カ月間投与群と非投与群約50名ずつの症例によるRCTを実施し、3年間の経過観察で蛋白尿の寛解率と腎機能低下速度において両群間に有意差はな

かったと報告している。一方、Shiikiら<sup>4)</sup>の厚生労働省研究班によるわが国の膜性腎症1,066例の後ろ向き調査では、副腎皮質ステロイド単独治療群(357例)、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド併用群(257例)、支持療法群(161例)の3群間で蛋白尿の寛解率、腎予後を比較検討している。最終観察時では3群間における蛋白尿の完全寛解、不完全寛解、無効例の比率には有意差は認められなかったが、副腎皮質ステロイド単独治療群と副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド併用群では支持療法群より末期腎不全に至る症例が有意に少なかった。ただし、副腎皮質ステロイド単独治療群と副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド併用群との比較では腎予後に差は認められなかった。また、観察研究ではあるが、Yamaguchiらは171例の特発性MN患者においてプレドニゾン単独治療が支持療法に比べて蛋白尿の初期完全寛解に寄与していたと報告している<sup>5)</sup>。以上の結果より、膜性腎症に対する副腎皮質ステロイド単独治療は支持療法と比較して必ずしも優れているとはいえない。さらに、副腎皮質ステロイド単独治療は副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用<sup>6~8)</sup>、副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用<sup>9)</sup>と比較して蛋白量の寛解率が低いと報告されているので注意が必要である。また、非ネフローゼレベルまでの有意な尿蛋白減少が腎機能低下抑制の必要条件と考えられることから、蛋白尿の減少が

みられない場合には漫然と副腎皮質ステロイド単独治療を継続すべきではないと考える。

### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: idiopathic membranous nephropathy, steroid)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

### ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.

### ● 引用文献

1. Coggins CH, et al. N Engl J Med 1979; 301: 1301-6.(レベル2)
2. Cattran DC, et al. N Engl J Med 1989; 320: 210-5.(レベル2)
3. Cameron JS, et al. QJM 1990; 74: 133-56.(レベル2)
4. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.(レベル4)
5. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014; 9: e110376.(レベル4)
6. Ponticelli C, et al. N Engl J Med 1992; 327: 599-603.(レベル2)
7. Pahari DK, et al. J Assoc Physicians India 1993; 41: 350-1.(レベル2)
8. Chen Y, et al. Clin Am Soc Nephrol 2013; 8: 787-96.(レベル1)
9. Cattran DC, et al. Kidney Int 2001; 59: 1484-90.(レベル2)

## CQ 9

### 膜性腎症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

**推奨グレード1C** 膜性腎症に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

### ● 要約

ステロイド抵抗性あるいは初期治療の膜性腎症に対して、副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用は、副腎皮質ステロイド単独に比べて尿蛋白減少と腎機能低下抑制に効果があることが報告されている。

## ● 背景・目的

ステロイド療法に治療抵抗性あるいは難治性の膜性腎症(MN)に対して免疫抑制薬が加えられることが多い。シクロスポリンがMNの尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうか検討した。

## ● 解説

MNを対象としたメタ解析<sup>1,2)</sup>では、無治療、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アルキル化薬との比較において、全死亡、末期腎不全、蛋白尿の寛解に対するシクロスポリンの優位性は明らかではないと解析されている。

個別の比較試験では、シクロスポリンと副腎皮質ステロイドの併用療法の有効性を支持するいくつかの結果が報告されている。成人のネフローゼ症候群を伴うMNを対象として、低用量の副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン0.15 mg/kgBW/日)とシクロスポリン(3.5 mg/kgBW/日)併用療法を副腎皮質ステロイド単独療法と比較したRCT<sup>3)</sup>において、26週後の寛解率はシクロスポリン併用療法群で75%、副腎皮質ステロイド単独療法群で22%であり、シクロスポリン併用療法群において有意に高かった( $p=0.007$ )。シクロスポリン併用療法群の寛解維持率は78週まで維持され、シクロスポリン併用療法の副腎皮質ステロイド単独療法に対する優位性が示された。最近の報告ではクロラムブシルと副腎皮質ステロイド併用療法に無効であった成人膜性腎症を対象に、中等量の副腎皮質ステロイド(0.5 mg/kg/日)に加えシクロスポリン(3 mg/kg)またはアザチオプリン(1.5~2.0 mg/kg)併用療法の比較試験<sup>4)</sup>を実施しているが、シクロスポリン併用群における寛解率、腎機能低下抑制の優位性が示されている。

シクロスポリン単独療法の有効性に関して、成人のネフローゼ症候群を伴うMNで、クレアチニン2 mg/dL以上を除外した患者を対象とし、副腎皮質ステロイド(0.6 mg/kgBW/日)とシクロスポリンの併用療法群をシクロスポリン単独療法群と比較した検討<sup>5)</sup>では、12カ月後の寛解率に差を認めなかったものの、シクロスポリン単独療法群での再発率が有意

に高い結果が示された。腎機能障害が進行するMNを対象としたRCTでは、クレアチニン300  $\mu$ mol/L(3.4 mg/dL)未満で、登録前に腎機能が2年間で20%以上低下したMNにおいて、その後さらに20%以上腎機能が低下するリスクについて、プレドニゾロンとクロラムブシル群、シクロスポリン単独療法群、支持療法群の3群が比較され、プレドニゾロンとクロラムブシル群で有意にリスクが低く、シクロスポリン単独療法群は支持療法群との間に有意差がないとの結果が報告されている<sup>6)</sup>。

Saitoらはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して、シクロスポリン投与方法に関するRCTを行い、2~3 mg/kg BWの空腹時1回投与方法は1.5 mg/kg BWの1日2回投与方法に比して累積完全寛解率が有意に高く、完全寛解率+不完全寛解率は有意差がなかったこと、服用2時間後の血中濃度600 ng/mL以上の群は、600 ng/mL未満の群に比して有意に累積寛解率が高かったことを報告している<sup>7)</sup>。

KDIGOガイドライン<sup>a)</sup>には、特発性MNの初期治療の対象となる患者で、副腎皮質ステロイドとアルキル化薬を交互に使用することができない患者、または禁忌の患者には、シクロスポリンまたはタクロリムスを少なくとも6カ月は使用することを推奨すると記されている。日本ではネフローゼ症候群に対するタクロリムスは保険適用となっていないが、ネフローゼ症候群を呈するeGFR 50 mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上(ただしCockcroft-Gault式による)の膜性腎症に対して、タクロリムス(0.05 mg/kg/日)を12カ月間投与後6カ月で漸減中止の25例(タクロリムス単独療法群)とコントロール23例(コントロール群)を比較したRCTにおいて、18カ月での寛解率はタクロリムス群94%、コントロール群35%であったとの結果が報告されている<sup>8)</sup>。

## ● 文献検索

PubMedで、期間を限定せずに“Glomerulonephritis, Membranous” [Mesh] AND “Cyclosporine” [Mesh] で検索した106文献中6文献を抽出し、メタ解析、コクランレビュー、KDIGOに引用されているタクロリムスのRCTを追加した。

## ● 参考にした二次資料

- a. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012 ; 2 : 139-274.

## ● 引用文献

1. Chen Y, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014(10) : CD004293.(レベル 1)

2. Chen Y, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ; 8 : 787-96.(レベル 1)
3. Cattran DC, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 1484-90.(レベル 2)
4. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2011 ; 65 : 105-10.(レベル 2)
5. Alexopoulos E, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 3127-32.(レベル 3)
6. Howman A, et al. Lancet 2013 ; 381 : 744-51.(レベル 2)
7. Saito T, et al. Clin Exp Nephrol 2014 ; 18 : 784-94.(レベル 2)
8. Praga M, et al. Kidney Int 2007 ; 71 : 924.(レベル 2)

## CQ 10 膜性腎症に対するミゾリビンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード 2D** ステロイド療法に抵抗性の膜性腎症に対するミゾリビンの併用は、尿蛋白減少に有効である可能性はあり提案する。腎機能低下抑制効果は明らかでない。

## ● 要約

膜性腎症に対して、副腎皮質ステロイドに加えてミゾリビンを使用すると、尿蛋白減少効果があることが報告されている。しかし、症例数の多いランダム化比較試験にて効果は確認されていない。なお、ミゾリビンは腎不全患者では減量の必要があるため、その点は使用上注意を要する。

## ● 背景・目的

副腎皮質ステロイド療法に治療抵抗性の膜性腎症(MN)に対して免疫抑制薬が加えられることは多い<sup>a,b)</sup>。そこで、ミゾリビンの追加併用が膜性腎症の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうか検討した。

## ● 解説

Shibasaki らにより成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした観察期間 2 年の RCT の一部として、ミゾリビンのネフローゼ型 MN に対する効果が解析されている<sup>1)</sup>。具体的には、ミゾリビン以外の免疫抑制薬を投与しない条件の下で副腎皮質ステロイド、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬の使用を制限しない 14 例のミゾリビン非投与群とミゾリビン(150 mg/日、

分 3)を投与し、かつ副腎皮質ステロイド、ACE 阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬の使用は制限しない 20 例のミゾリビン投与群の 2 群間で経時的尿蛋白減少率、寛解率(完全寛解+不完全寛解 I 型)を比較している。経時的尿蛋白減少率は有意ではない( $p=0.058$ )もののミゾリビン投与群で $-0.0577$ 、非投与群で $-0.0227$ とミゾリビン投与群で大きい傾向がみられた。また 2 年時点での尿蛋白寛解率はミゾリビン群で 54%(27%+27%)、ミゾリビン非投与群で 16%(0%+16%)とミゾリビン群で有意に高かった。上記 Shibasaki らの報告は、わが国での例を対象とした点やプロトコルがわが国の治療の実際に即しているなど貴重な点が多いが、市販後調査の部分解析であり、そのエビデンスレベルは高くない。斉藤らは、ステロイド抵抗性の膜性腎症において、副腎皮質ステロイドとミゾリビン 150 mg/日を併用し、過半数以上の症例で不完全寛解 I 型以上を達成できたことを報告している<sup>2)</sup>。

近年の報告として Ito らは、65 歳以上の MN 患者を、ミゾリビン投与群と非投与群で後ろ向きに調査して比較し、1 年後にミゾリビン投与群では PSL  $5.7 \pm 3.0$  mg/日、蛋白尿  $0.19 \pm 0.2$  g/gCr、寛解率 80%、有害事象 3/5 人(60%)、非投与群では PSL  $6.25 \pm 2.5$  mg/日、蛋白尿  $0.13 \pm 0.1$  g/gCr、寛解率 75%、有害事象 3/4 人(75%)であったと報告している<sup>3)</sup>。

以上のように、症例数の多い RCT は現時点で存在せず、今後、さらなる検討が必要である。ミゾリビンは腎不全患者では、減量の必要があるその点は使用上注意を要する。

### ● 文献検索

期間を限定せずに PubMed (“bredinin” [Supplementary Concept]) AND “Glomerulonephritis,

Membranous” [Mesh] で検索した 11 文献中 2 文献を抽出した。

### ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.
- 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.

### ● 引用文献

- Shibasaki T, et al. Clin Exp Nephrol 2004; 8: 117-26.(レベル 2)
- 齊藤喬雄. 2011 年厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告 2011: 67-74.
- Ito T, et al. Int Urol Nephrol 2015; 47(1): 131-5.(レベル 4)

## CQ 11 膜性腎症に対するアルキル化薬は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

**推奨グレード 2B** 膜性腎症に対する副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用療法は、尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効であり提案する。ただし、副作用の頻度が高く、また日本人でのエビデンスは少ないため、使用に関しては慎重な判断が必要である。

### ● 要 約

欧米では、副腎皮質ステロイド単独療法に比して、副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用療法が寛解導入には有効であるとされている。しかし、後ろ向き研究ではあるが日本人では同等であるとする報告がある。アルキル化薬は副作用の頻度が高いことに注意する必要がある。

### ● 背景・目的

ネフローゼ型膜性腎症(MN)に対する初期治療において、欧米のガイドライン<sup>a)</sup>では副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用療法が推奨されているが、一方でわが国の過去のガイドライン<sup>b)</sup>では副腎皮質ステロイド単独療法をまず行い、ステロイド抵抗性の場合にのみシクロホスファミド〔わが国ではクロラムブシルは未承認であり、アルキル化薬とし

てはシクロホスファミド〔エンドキサン<sup>®</sup>錠 50 mg〕が唯一保険適用となっている〕などの免疫抑制薬を併用することが推奨されていた。この経緯から、わが国では副腎皮質ステロイド単独療法が選択される傾向にある。そこで、ネフローゼ型 MN において副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用療法が、副腎皮質ステロイド単独療法に比較して尿蛋白減少あるいは腎機能低下抑制に有効であるかを検討した。

## ● 解説

欧米では、MNにおける副腎皮質ステロイドとクロラムブシルの併用療法の優位性を示した Ponticelli らによる RCT<sup>1)</sup>の結果を基に、アルキル化薬を含むプロトコールが定着している。MNを対象としたメタ解析<sup>2,3)</sup>では、副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用療法は、無治療、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、副腎皮質ステロイド単独療法の総合的な比較で、最終観察時(9~120カ月)の複合エンドポイント(全死亡と末期腎不全)、末期腎不全のリスク、完全寛解+部分寛解、完全寛解、尿蛋白減少において優れていたとの結果が報告されている。しかし、併用療法と副腎皮質ステロイド単独療法の個別比較解析では、併用療法の優位性は、完全寛解+不完全寛解、完全寛解、36カ月後の尿蛋白のみであり、死亡と末期腎不全の複合エンドポイント、末期腎不全、部分寛解、最終尿蛋白(12~15カ月、24~29カ月、48カ月)に関してはいずれも有意差を認めていない。また、この併用療法のレジメンにより治療中断あるいは入院を要する有害事象が有意に多くなっている。

わが国からの報告として、Shiiki らによる後ろ向き研究の報告<sup>4)</sup>では、副腎皮質ステロイド単独療法と副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド(50~100 mg/日、6~24週間)併用療法の治療成績には差がないとしている。一方で、Eriguchi らによるわが国のネフローゼ症候群を呈する特発性MN 103例を対象とした副腎皮質ステロイドと低用量シクロホスファミドの併用療法による前向きの単独介入試験<sup>5)</sup>では、シクロホスファミドを最初の3カ月間は50 mg/日、次の3カ月間は25 mg/日で投与し(計6カ月間、総投与量6.3 g)、平均観察期間8.5年で75.7%に完全寛解が得られたとの良好な治療成績が報告されている。この報告のなかで14例が死亡し、8例に癌合併が認められている。最近のわが国における65歳以上のネフローゼ症候群のコホート研究<sup>6)</sup>によると、MN 29例の初期治療では経口副腎皮質ステロイドが86.2%、シクロスポリンが58.6%、経口シクロホスファミドが6.9%に投与されており(重複あり)、高齢者に対する副腎皮質ステロイドとシクロホス

ファミドの併用療法は少数派となっている。副作用の観点からみた場合、Bizzarri らは、高齢者と若年者における副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用療法を後ろ向きに評価したところ、寛解率は同等(高齢者64.3%、若年者54.5%)であっても、副作用は若年者では11%であったのに対し高齢者で35%に認めたと報告している<sup>7)</sup>。非高齢者を対象としたRCTにおいても、副腎皮質ステロイドとの併用療法はクロラムブシル群よりもシクロホスファミド群のほうが副作用は少なかったとはしているが、やはり5~30%程度の症例に副作用が認められた<sup>8,9)</sup>。シクロホスファミドの骨髄抑制、性腺機能障害、悪性腫瘍などの副作用は、用量依存性にリスクが上昇するため、投与期間は3カ月を限度、総投与量は10 g以下を限度とすることが、わが国では一般的となっている<sup>b,d)</sup>。また、腎機能の低下した患者、高齢者、高度な骨髄抑制の出現時などではシクロホスファミドの減量が必要である。

KDIGO 診療ガイドライン<sup>a)</sup>では、MNの約30%が自然寛解することや初期治療に関連する有害事象を最小限にすることを考慮し、コントロール不良のネフローゼ症候群に関連した合併症がない限り、レニン・アンジオテンシン系阻害薬などの支持療法を行いながら少なくとも6カ月間の観察期間をおき、腎機能障害の進行リスクの高い患者を選択して初期治療を行うとしている。その初期治療として副腎皮質ステロイドパルス療法に継続した経口副腎皮質ステロイドと経口アルキル化薬を各月ごとに交互に6カ月間繰り返す治療("Ponticelli レジメン")を推奨している。このレジメンでは、仮に体重が60 kgの患者とすると、シクロホスファミドの投与期間は3カ月間、総投与量は約11 gとなる。

以上から、ネフローゼ型MNに対する副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用療法は、尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効であり提案するが、副作用に注意が必要であり、わが国でのその適応や投与量・投与期間については明らかでない。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, cyclophosphamide, alkylating

agent)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

## ● 参考にした二次資料

- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎会誌* 2011 ; 53 : 79-122.
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-61.
- エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013作成委員会・日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. *日腎会誌* 2013 ; 55 : 585-800.

## ● 引用文献

- Ponticelli C, et al. *N Eng J Med* 1992 ; 327 : 599-603.(レベル2)
- Chen Y, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10) : CD004293.(レベル1)
- Chen Y, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 787-96.(レベル1)
- Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7.(レベル4)
- Eriguchi M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3082-8.(レベル4)
- Yokoyama H, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 496-505.(レベル4)
- Bizzari D, et al. *Contrib Nephrol* 1993 ; 105 : 65-70.(レベル4)
- Branten AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 248-56. レベル3)
- Ponticelli C, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-50.(レベル2)

## CQ 12 非ネフローゼ型膜性腎症に対する支持療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

**推奨グレード2C** 非ネフローゼ型膜性腎症に対するレニン・アンジオテンシン系阻害薬は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる可能性があり、提案されるが、腎機能低下抑制に有効かは明らかではない。脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、尿蛋白減少効果や腎機能低下抑制効果については明らかではない。

## ● 要約

非ネフローゼ型膜性腎症に対するレニン・アンジオテンシン系阻害薬による支持療法は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られるという報告もある。腎機能低下抑制に有効かは明らかではない。ホスホリパーゼA2受容体陽性症例では尿蛋白減少や、腎機能低下抑制は期待できない可能性がある。

## ● 背景・目的

膜性腎症(MN)の15~46%が非ネフローゼ型であるとされるが、その経過や予後には不明な部分が多く、治療にも一定した見解は示されていない。しかし、実地臨床上アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)など

のレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬をはじめとした支持療法を尿蛋白のさらなる減少、腎機能保持を目的に投与する場合がある<sup>a)</sup>。そこで、非ネフローゼ型MNに対しRA系阻害薬の投与などの支持療法が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効か検討した。

## ● 解説

非ネフローゼ型 MN を対象に ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬、スタチンなど脂質異常症改善薬や抗血小板薬が尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効かを検討した最近の RCT はない。

Hoxha らは、診断時免疫抑制治療を開始されていない非ネフローゼ MN 33 例の平均観察期間 25.3 カ月の前向きコホートにおいて、ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) 抗体陽性であることがネフローゼレベルの蛋白尿進展、腎機能低下へのリスクと関連していることに言及している<sup>1)</sup>。観察期間中継続して PLA2R 抗体陽性であり続けた群の 75% (6/8 例) はネフローゼレベルの蛋白尿へ進展した。これに対し、観察開始時に PLA2R 抗体陰性であった群と、観察期間中に PLA2R 抗体が陰転化した群 (25/33 例) では 4% (1/25 例) であった。観察期間中全例 (33/33 例) に ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬の使用がなされていた。多変量解析では PLA2R 抗体陽性がネフローゼレベル蛋白尿への発展のリスクを増加させる (HR 3.66 ; 95% CI 1.39-9.64 ;  $p=0.009$ ) ことが示された。また観察終了時に PLA2R 抗体陽性であった群の 63% (5/8 例) でクレアチニン上昇を認めたと、PLA2R 抗体陰性であった群では 4% (1/25 例) であった。これらの結果は、非ネフローゼ型 MN 患者における診断時の PLA2R 抗体が支持療法における腎症進展の指標になることを示唆している。

さらに Hladunewich らは、1 日尿蛋白量 3.5 g 以下の特発性 MN 108 例を対象にした非ネフローゼ型 MN の自然経過に関する後ろ向きコホート研究の一部で、ACE 阻害薬と ARB の効果について言及している<sup>2)</sup>。Hladunewich らが解析した 108 例の非ネフローゼ型 MN のうち 39% (42/108 例) は平均 55 カ月 (12~334 カ月) の観察期間中非ネフローゼ状態にとどまり続けたが、61% (66/108 例) は平均 82 カ月 (13~284 カ月) の観察期間中にネフローゼ症候群に移行している。非ネフローゼにとどまった群では 57% (24/42 例)、ネフローゼに移行した群では 64% (42/66 例) で ACE 阻害薬あるいは ARB の RA 系阻害薬が使用されており、その投与率はむしろネフローゼに移行した群で高かった。また 1980 年以前、

1980~1990 年、1990 年以降の 3 年代に分けた RA 系阻害薬の使用率は年代とともに上昇していたが、非ネフローゼにとどまる率、ネフローゼに移行する率には年代により変化はみられないとしている。これらの結果は、非ネフローゼ型膜性腎症に対する ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬は尿蛋白減少に有効ではないことを示唆している。

しかし、速やかに寛解が得られる微小変化型ネフローゼ症候群以外の原発性ネフローゼ症候群では尿蛋白の減少、すなわち寛解を目指すことが予後改善に有用であることが示されており、直接的エビデンスはないものの、わが国のネフローゼ症候群診療指針では各種糸球体疾患で尿蛋白減少効果や腎保護効果があるとされる ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬の使用が推奨されている<sup>a)</sup>。十分なエビデンスのない現段階では、非ネフローゼ型 MN において尿蛋白減少・腎機能低下抑制を期待し RA 系阻害薬を処方する際、その有効性と副作用を確認しながら継続を考慮してもよい。一方、非ネフローゼ型 MN における脂質異常症改善薬と抗血小板薬の直接的な尿蛋白減少効果や腎機能低下抑制効果は明らかではない。

## ● 文献検索

文献は PubMed (キーワード : idiopathic membranous nephropathy, treatment) で、2012 年 8 月~2015 年 12 月までの期間で検索した 92 文献と、(キーワード : “glomerulonephritides”, “idiopathic membranous”) AND “Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors”) で 2012 年 8 月~2015 年 12 月までの期間で検索した 4 文献を抽出し、該当する 1 論文を抽出し追加した。

## ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 53 : 79-122.

## ● 引用文献

1. Hoxha E, et al. PLoS One 2014 ; 9 : 10[e110681] (レベル 4)
2. Hladunewich MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1417-22. (レベル 4)

## 【ステロイド使用方法】

**CQ 13** 全身性浮腫がある症例ではステロイドの経静脈的投与が推奨されるか？

**推奨グレード** なし 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイドの経静脈的投与を考慮してもよい。

## ● 要 約

全身性浮腫がある症例では副腎皮質ステロイド内服効果は減弱する可能性があり，したがって静注副腎皮質ステロイド療法あるいはステロイドパルス療法を考慮する必要があるかもしれない。

## ● 背景・目的

全身性浮腫がある場合，腸管粘膜浮腫により吸収が不良となり，副腎皮質ステロイドの反応性が低下するのではないかと危惧されており検討した。

## ● 解説

全身性浮腫状態での腸管浮腫により，薬剤を含む吸収不良を起こすことは知られているが，副腎皮質ステロイド薬の吸収に関する直接のデータはない。また，全身性浮腫がみられるネフローゼ症候群で血清アルブミン濃度が低い状態では，健常者と比較して血中プレドニゾン濃度は低下するものの，アルブミンやトランスコルチンなどの蛋白と結合したプレドニゾンが低いためか，あるいはプレドニゾンのクリアランスが低下するためか，生物学的利用率は変わらないと報告されている<sup>1,2)</sup>。しかし，ネフ

ローゼ症候群に対する反応性が悪い場合には，経口投与よりも体内でのクリアランスは速いが，静注副腎皮質ステロイド療法あるいはステロイドパルス療法を考慮する必要があるかもしれない。ただし有効性については血中濃度をモニタリングしていないのでわからない。

## ● 文献検索

ハンドサーチで3件の論文を選択しまとめた。

## ● 参考にした二次資料

- a. Frey BM, et al. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. Clin Pharmacokinet 1990 ; 19 : 126.

## ● 引用文献

1. Frey FJ, et al. Am J Kidney Dis 1984 ; 3 : 339-48.(レベル 4)
2. Bergrem H. Kidney Int 1983 ; 23 : 876-81.(レベル 4)

**CQ 14** ステロイド投与方法として隔日投与は副作用軽減に推奨されるか？

**推奨グレード** なし 成人ネフローゼ症候群において，ステロイドの隔日投与による副作用軽減の有効性は明らかでない。

## 要約

成人ネフローゼ症候群において、副腎皮質ステロイドの投与方法を隔日投与とすることにより、連日投与方法に比してどの程度副作用が軽減するかについて検証した研究はきわめて少なく、その有効性は明らかでない。

## 背景・目的

小児ネフローゼ症候群では、副腎皮質ステロイド減量法として発育障害予防のため隔日投与がなされている。成人でも副作用軽減に有効であるか検討した。

## 解説

Waldmanらは微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)に対する副腎皮質ステロイド投与方法を、連日投与と隔日投与で後ろ向きに解析(連日投与65例、隔日投与23例)し、寛解導入率、寛解導入までの期間、再発率、再発までの期間、合併症に差はなかったとしているが、合併症の発生率は低く、詳細な群間の記載もなされていない<sup>1)</sup>。リウマチ性疾患を対象として、隔日投与と連日投与による骨塩への影響を比較した検討では、皮質骨、海綿骨、皮質骨/海綿骨比は、いずれも2つの投与方法間で有意差がなく、皮質骨/海綿骨の上昇で定義されるステロイド性骨減少症は、2つの投与方法のいずれにも生じ

たことが報告されている<sup>2)</sup>。なお、小児の慢性多発関節炎や若年性関節リウマチにおける検討では、隔日投与は下垂体-副腎皮質系の機能抑制が少ないため副作用が少ないとしている<sup>3,4)</sup>。このように成人ネフローゼ症候群において、副腎皮質ステロイドの投与方法を隔日投与とすることにより、連日投与方法に比して副作用が軽減するかについて検証した研究はきわめて少なく、その有効性は明らかでない。

## 文献検索

PubMed“Glucocorticoids”[Mesh])AND alternate day 検索151件中2件を抽出し、ハンドサーチでさらに2件の論文を選択しまとめた。

## 引用文献

1. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.(レベル4)
2. Gluck OS, et al. Arthritis Rheum 1981; 24: 892-8.(レベル4)
3. Kimura Y, et al. J Rheumatol 2000; 27: 2018-24.(レベル4)
4. Byron MA, et al. J R Soc Med 1983; 76: 452-7.(レベル4)

## CQ 15 ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療より減量して使用することが推奨されるか?

**推奨グレードなし** ネフローゼ症候群再発時の副腎皮質ステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する意見に分かれている。

## 要約

ネフローゼ症候群再発時の副腎皮質ステロイド療法は初回治療と異なるべきかについては意見の分かれるところであり、初回治療と同じ、あるいはプレドニゾン 20~30 mg/日としており、考え方は一致していない。

## 背景・目的

ネフローゼ症候群再発時には、外来通院での治療を患者が希望することも多い。また、副腎皮質ステロイド副作用を危惧する場合がある。よって、再発時の治療は初回治療と異なるべきかどうか検討した。

## 解説

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)での再発は30~70%<sup>1~3)</sup>といわれている。その際の副腎皮質ステロイド療法について、小児に関しては、KDIGOガイドラインによると、頻回再発例でなければ、プレドニン 60 mg/m<sup>2</sup>あるいは2 mg/kg(max 60 mg/日)で、少なくとも完全寛解になるまで治療し、その後隔日で40 mg/m<sup>2</sup>あるいは1.5 mg/kg(max 40 mg/隔日)で、少なくとも4週間投与するとある<sup>a)</sup>。しかし成人に関してランダム化比較試験(RCT)はなく、初期治療と同量<sup>4)</sup>との報告があるが、小児67例・成人22例でのメチルプレドニゾンパルスと経口ステロイドの比較検討のなかでの再発例に対する治療としての記載のみである。よってKDIGOガイドラインでは、MCNSの頻回再発例でなければ、初回治療と同じ副腎皮質ステロイド投与量と投与期間の治療を提案している<sup>a)</sup>。なお巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)でもMCNSと同様に、初回治療と同量の副腎皮質ステロイド投与量を推奨している<sup>a)</sup>。

膜性腎症でも、ネフローゼ症候群の再発がある場合には、初期治療(副腎皮質ステロイド/アルキル化薬レジメンまたはカルシニューリン阻害薬ベースのレジメン)と同じ治療を再度行うことが望ましいとしているが<sup>a)</sup>、副腎皮質ステロイド/アルキル化薬レジメンの場合はアルキル化薬が長期間投与されるこ

とになるため、副作用発現のリスク上昇の点から慎重な判断が必要となる。

一方、2010年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針では、MCNSであれば、プレドニゾン 20~30 mg/日もしくは初回投与量を投与するとあり<sup>b)</sup>、考え方は一致していない。このCQに対する回答は、再発を認識して治療を再開する時期をいつとするかにより条件が異なる。頻回再発型においては、完全寛解状態から、尿蛋白1 g/gCrの発現で再発治療を開始する場合、その副腎皮質ステロイド投与量は当然、初期量よりは少なく、20~30 mgで行うのが通常と考えられる。一方、3.5 g/gCr値まで待って、再発として治療を開始する場合は、初期量同様で開始することを勧めるとするKDIGOの推奨も支持される。いずれにしろ、これらの条件を分けたエビデンスには乏しいため、上記を踏まえて状況に応じた投与を推奨とする。

FSGSを含めて、他の組織型のネフローゼ症候群の再発例に対する副腎皮質ステロイド量を検討した論文は見当たらない。

## 文献検索

PubMed(キーワード:minimal change nephrotic syndrome, steroid therapy, dose, relapse)にて期間を限定せず文献検索を行った。選択された文献を査読し、CQに関連が薄いものは除外した。またハンドサーチで論文を選択しまとめた。

## 参考にした二次資料

- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.

- b. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 53 : 79-122.

ル 4)

2. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : 503-12.(レベル 4)
3. Takei T, et al. Clin Exp Nephrol 2007 ; 11 : 214-7.(レベル 4)
4. Imbasciati E, et al. Br Med J 1985 ; 291 : 1305-8.(レベル 2)

## ● 引用文献

1. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 687-92.(レベル 4)

## CQ 16 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間に目安はあるのか？

**推奨グレード 2C** ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間を設けることを提案する。成人のネフローゼ症候群寛解後の維持療法期間に関しては、病型と個々の病態に応じて判断することを提案する。

## ● 要約

ネフローゼ症候群寛解後のステロイド維持療法を行うことを提案する。成人の維持療法期間の目安に明確なエビデンスは決定されていない。小児のステロイド感受性特発性ネフローゼ症候群に関しては、ステロイドを2ないし3カ月を超えて使用する有益性がない可能性がある。

## ● 背景・目的

ネフローゼ症候群寛解後にステロイド療法維持期間が必要とされるが、漫然と続けることは副作用を助長する。よってステロイド療法維持期間に目安があるのか検討した。

## ● 解説

わが国のネフローゼ症候群の診療指針<sup>a)</sup>では、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)では最小量で1~2年間、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)では漸減しながら6カ月間、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)では漸減しながら2年間投与することを推奨している。しかし明確なエビデンスから決定されておらず、病型によって異なるステロイド療法維持期間が報告されているにとどまる。MCNSの観察研究<sup>1~3)</sup>では、ネフローゼ症候群寛解後に、5~10 mg/

週の漸減あるいは、それ以下の量で、おおよそ24週間以上続けられている。FSGSでの観察研究<sup>4~7)</sup>では、平均6カ月間続けられており、無効例に対する6カ月以上のステロイド治療の有益性が乏しい可能性が示唆されている。小児のMPGNでの観察研究<sup>8~9)</sup>では37~41カ月であるが、成人例に対する最近の報告はない。

小児科領域では、ネフローゼ症候群の初発時の治療法としてISKDC(International Study of Kidney Disease in Children)が提唱、1970年代に修正された国際法(プレドニゾロン8週間投与法:60 mg/m<sup>2</sup>/日を4週間、その後40 mg/m<sup>2</sup>/隔日を4週間)が標準法として広く用いられている。しかし、多くの頻回再発例を多数認めることから長期投与法が検討され、国際法と比較した臨床研究が行われてきた。2010年以降の複数のランダム化比較試験(RCT)が報告され、メタ解析においても2または3カ月間のステロイド治療は、この期間を超えて投与すること

と比較してネフローゼ頻回再発の有意なリスクとならないことが示された<sup>10~12)</sup>。これらの結果から小児のステロイド感受性特発性ネフローゼ症候群に関してはステロイドを2ないし3カ月を超えて使用する有益性がない可能性が指摘されている<sup>13,14)</sup>。

## ● 文献検索

PubMed(キーワード: minimal change nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, steroid therapy)にて2015年12月に期間を限定せず文献検索を行った。以降の文献も重要なものはさらに選び、その選択された文献を査読し、CQに関連が薄いものは除外した。またハンドサーチでネフローゼ症候群の各病型での観察研究の論文を選択しまとめた。

## ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ

症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.

## ● 引用文献

1. Huang JJ, et al. Am J Nephrol 2001; 21: 28-34.(レベル 4)
2. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201.(レベル 4)
3. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.(レベル 4)
4. Korbet SM, et al. Am J Kidney Dis 1994; 23: 773-83.(レベル 2)
5. Banfi G, et al. Clin Nephrol 1991; 36: 53-9.(レベル 4)
6. Cattran DC, et al. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-9.(レベル 4)
7. Rydel JJ, et al. Am J Kidney Dis 1995; 25: 534-42.(レベル 4)
8. Tarshish P, et al. Pediatr Nephrol 1992; 6: 123-30.(レベル 2)
9. Bergstein JM, et al. Pediatr Nephrol 1995; 9: 268-71.(レベル 4)
10. Teeninga N, et al. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 149-59.(レベル 2)
11. Shinha A, et al. Kidney Int 2015; 87: 217-24.(レベル 2)
12. Yoshikawa N, et al. Kidney Int 2015; 87: 225-32.(レベル 2)
13. Hahn D, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; 3: CD001533(レベル 3)
14. Hodson EM, et al. Pediatr Nephrol 2015; 30: 1043-6.(レベル 3)

## 【新規保険適用(頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ)となった免疫抑制薬の効果】

### CQ 17 リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

**推奨グレード 2D** リツキシマブは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではないが、頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり、考慮してもよい(頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群において保険適用)。

## ● 要 約

リツキシマブは成人発症例を対象とした臨床研究は少ない。微小変化型ネフローゼ症候群および巣状分節性糸球体硬化症の頻回再発型・ステロイド依存性症例の再発抑制に有効な可能性はあるが、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する蛋白尿減少効果は明らかではない。膜性腎症によるネフローゼ症候群に対する蛋白尿減少効果を示唆する報告はあるものの、対照群を設定した臨床試験が少なく有効性を結論づけるデータに乏しい(頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群においてのみ保険適用)。

## 背景・目的

リツキシマブは、当初、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬としてわが国で承認され使用された。その後、2000 年代後半からネフローゼ症候群の尿蛋白減少効果に関する有効性が国内外より報告され、わが国においては多施設共同の医師主導治験により、特に小児における頻回再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) あるいはステロイド依存型ネフローゼ症候群 (SDNS) に対する有効性が示され、2014 年 8 月に保険適用となっている。しかし、成人については、症例報告やケースシリーズが大半を占めており、その有効性は確立されていない。以下に成人ネフローゼ症候群での有効性について検討した。

## 解説

リツキシマブは、ヒト免疫グロブリンの定常部領域 (IgG1 $\kappa$ ) とマウス抗 CD20 抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗 CD20 モノクローナル抗体であり、B 細胞表面に発現する分化抗原である CD20 を標的とする分子標的治療薬である。CD20 抗原に結合し、補体依存性細胞傷害作用および抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により CD20 陽性細胞を傷害する。

リツキシマブは、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬としてわが国で承認されている。2000 年代後半からネフローゼ症候群の尿蛋白減少効果に関する有効性が国内外より報告され、2014 年 8 月に「難治性のネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)」に対する投与が保険適用となった。しかし、これまでの微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) や巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の報告の多くは小児を対象としたものであり、成人については症例報告やケースシリーズが大半を占め、質の高い研究報告が現時点では乏しい。また、ネフローゼ症候群における重篤な副作用の報告は少ないものの、リツキシマブによる重篤な infusion reaction、B 型肝炎ウイルスの再活性化、JC ウイルスの活性化による進行性多巣性白質

脳症の発症、感染症、びまん性肺線維症などが報告されており、注意が必要である。

現時点において、リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、上述したように成人での臨床の有効性について結論づけることは困難であり、今後のさらなる知見の蓄積が必要と考えられる。

## 1. MCNS, FSGS

MCNS および FSGS に対するリツキシマブの効果についての報告は多くが小児である。

Ravani ら<sup>1)</sup>が、ステロイド薬およびカルシニューリン阻害薬依存性一次性ネフローゼ症候群患者に対し、リツキシマブ + 低用量の標準治療 (ステロイドおよびカルシニューリン阻害薬) と標準治療を比較した RCT を報告している。リツキシマブ投与群は標準治療群に比し 3 カ月後の尿蛋白を 70% 低下させ、ステロイドおよびカルシニューリン阻害薬の一時的な中止を可能にしたことが報告されている。わが国では、Iijima らが FRNS または SDNS 患児を対象とした二重盲検 RCT において、プラセボ対照群に比較してリツキシマブ投与群で有意な再発抑制効果を示したことを報告している<sup>2)</sup>。一方 SRNS に関しては、リツキシマブの併用による蛋白尿減少効果について否定的な結果を示した RCT の例もあり<sup>3)</sup>、その有効性は明らかではない。

一方、成人では非対照のケースシリーズにとどまり、エビデンスレベルとしては十分ではない。Sugiyama らによる成人原発性糸球体疾患患者 24 例に対するリツキシマブの効果の前向きに検討した研究では、MCNS、FSGS の患者で治療 6 カ月後に、それぞれ 3.8 g $\rightarrow$ 0.4 g/日、5.2 g $\rightarrow$ 2.3 g/日の尿蛋白減少が認められた<sup>4)</sup>。また、同じグループから 6 カ月ごとに複数回投与した後の再発抑制効果についても報告<sup>5,6)</sup>があるが、いずれも同様に非対照研究である。一方、海外の成人・小児を含む SDNS または FRNS のコホートを対象とした前向き研究では、再発減少効果とステロイド必要量減少効果が示されている<sup>7)</sup>。

リツキシマブは成人 MCNS および FSGS の治療において、尿蛋白減少や再発予防、ステロイドや免疫抑制薬の減量に有効である可能性はあるが、RCT での結果が得られておらず、現時点で明らかとはいへ

ない。

## 2. 膜性腎症(MN)

MN に対するリツキシマブの効果の報告については、やはりケースシリーズにとどまっている。なかでも Ruggenti らのケースシリーズ<sup>8)</sup>は、100 名の MN による難治性ネフローゼ症候群患者を対象としており、比較的規模の大きいものである。リツキシマブ投与後中央値 29 カ月の観察期間中に、65 名が完全寛解または不完全寛解に至っている。リツキシマブ投与前の免疫抑制療法の有無は寛解率に影響は与えず、また、蛋白尿減少度は糸球体濾過量(GFR)低下速度の減少と有意に相関した。また、Cravedi らは前向きの matched cohort 研究により、初回治療にリツキシマブを用いた場合と、ステロイドやほかの免疫抑制薬などによってもネフローゼ持続または再発を認めた症例に、second line としてリツキシマブを用いた場合で、双方とも同程度で有意な蛋白尿減少効果が得られたことを報告している<sup>9)</sup>。その他、成人 MN に対するケースシリーズでは、比較的長期間の観察(24~30 カ月)でもリツキシマブ投与により寛解が維持された<sup>10)</sup>ことや、尿蛋白の低下が維持された<sup>11)</sup>ことが報告されている。

リツキシマブは、成人の MN の治療において、尿蛋白を減少させ、有効な治療選択肢となる可能性はあるが、対照群を設定した比較試験が少なく、有効性を結論づけるデータが乏しいのが現状である。

## ● 文献検索

PubMed [(“nephrotic” OR “nephrosis” OR “focal segmental glomerulosclerosis” OR “membranous” OR “minimal”) AND “rituximab”] で、2016 年 5 月に期間を限定せず検索した。939 件の文献より、clinical trial(131 件)、randomized controlled trial(24 件)、meta-analysis(5 件)、systematic review(31 件)を抽出し、該当する 6 論文を抽出した。

## ● 引用文献

1. Ravani P, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1308-15.(レベル 2)
2. Iijima K, et al. Lancet 2014 ; 384 : 1273-81.(レベル 2)
3. Magnasco A, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1117-24.(レベル 2)
4. Sugiura H, et al. Nephron Clin Pract 2011 ; 117 : c98-105.(レベル 5)
5. Takei T, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 1225-32.(レベル 5)
6. Iwabuchi Y, et al. Medicine(Baltimore)2014 ; 93 : e300.(レベル 5)
7. Ruggenti P, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 850-63.(レベル 5)
8. Ruggenti P, et al. J Am Soc Nephrol 2012 ; 23 : 1416-25.(レベル 5)
9. Cravedi P, et al. Am J Nephrol 2011 ; 33 : 461-8.(レベル 4)
10. Segarra A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1083-8.(レベル 5)
11. Fervenza FC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 2188-98.(レベル 5)

## 【保険適用外(2017 年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果】

### CQ 18 ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか?

**推奨グレード 2C** ミコフェノール酸モフェチルは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(保険適用外)。

## 要約

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。

## 背景・目的

MMFは代謝拮抗薬の1つで、わが国では2000年以降に臓器移植に対して保険適用となった。膠原病領域、ループス腎炎に対する有効性はすでにメタ解析で報告されている<sup>1,2)</sup>。一次性ネフローゼ症候群に対するエビデンスがどこまであるか検討した。

## 解説

MMFは、消化管、肝、血中で代謝されてミコフェノール酸となり、リンパ球合成の*de novo*経路を選択的に阻害することにより、T細胞、B細胞の増殖抑制、抗体産生抑制などの作用を有する。副作用は消化器症状(下痢)、肝機能障害、骨髄抑制などがあり、サイトメガロウイルスを主とするウイルス感染症にも注意が必要であるが、シクロホスファミドで問題となる悪性腫瘍発症や、性腺機能抑制などの副作用がなく、腎間質線維化の抑制効果が期待されている。

本薬剤は、2000年以降の腎移植成績の改善に大きく貢献していると考えられており、膠原病領域、糸球体疾患に対する効果が期待されている。ループス腎炎に対する有効性は、すでにメタ解析で報告されており<sup>1,2)</sup>、わが国においても保険適用となっている。

一次性ネフローゼ症候群に対する報告例は、ほかの分野に比較して少ない。近年、使用経験例が徐々に集積されつつあるが、現時点では、症例報告や少数のケースシリーズによる検討が大多数である。2007年頃より、対照比較試験が報告されるようになったが、小児における頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)や、成人における膜性腎症(MN)を対象とした報告をわずかに認めるのみである。ランダム

化比較試験(RCT)も行われているが、症例数が少なく、観察期間も短いため、今後、さらなる研究の集積が望まれる。

### 1. 頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)(小児)

小児におけるFRNSの多くは、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)である。ステロイド反応性は良好であるが、再発回数が多く、結果的にステロイド投与期間が長期にわたりやすい。したがって、再発回数を減少させてステロイド投与量を減じて、ステロイドによる副作用を回避させることを目的に免疫抑制薬が投与される。FRNSに対するMMFの有効性について、2つの検討が報告されている。Dorresteijnら<sup>3)</sup>は、FRNSを呈した小児MCNS患者24例に対して、MMFとシクロスポリンのRCTを行った。観察期間中の再発率は、有意差こそなかったものの、MMF投与群でより高い傾向を認めた(MMF群0.83回/年、シクロスポリン0.08回/年、 $p=0.08$ )。Gellermannら<sup>4)</sup>は60名のFRNS患児を対象に、MMFとシクロスポリンの再発抑制効果をランダム化オープンラベルクロスオーバー試験で検討している。その結果、MMF群では腎機能や貧血に関して有意な改善効果はあったものの再発抑制という点では劣っていた。一方、Itoら<sup>5)</sup>は、頻回再発型ネフローゼ症候群9例に対してリツキシマブ投与後にMMFを追加投与し、リツキシマブのみを使用した7例のヒストリカルコントロールと比較することによりMMFによる寛解維持効果を評価した。この結果、MMF投与群で再発率が低く、ステロイド投与量は少なかったが、MMF投与患児は9名と結論を下すには小規模であった。また、24名のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)患児〔MCNS13名・巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)11名〕を対象とした後ろ向き研究において、MMFを投与された

患児でリツキシマブ投与後の寛解維持効果が観察されたという報告もある<sup>6)</sup>。このように MMF は、FRNS に対してある程度の再発抑制効果を有するが、シクロスポリンを超える有効性は示されていない。また、成人に関しては、小規模のケースシリーズで再発抑制効果や尿蛋白減少効果を報告しているものはあるが、比較試験はなくエビデンスとして十分なものは存在しない。

## 2. 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

FSGS に対する MMF の効果を比較対照研究で検証した報告はきわめて少ない。Senthil Nayagam ら<sup>7)</sup>によるパイロットスタディでは、成人の FSGS 33 例を対象とし、MMF 2 g/日 + 経口ステロイド 0.5 mg/kgBW/日を投与された群と、経口ステロイド 1 mg/kgBW/日のみを投与された群を比較した。寛解率に差はなかったが、MMF 群ではより早期に寛解導入が可能となり、ステロイド投与量は少なかったと報告されている。また、小児および若年者のステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症患者 (32.6% は 18 歳以上) を対象とした RCT<sup>8)</sup>では、12 カ月間のシクロスポリン投与群とデキサメサゾン・MMF 併用群とで不完全寛解以上の導入率に有意差が認められなかった。また、12 カ月の治療終了後 26 週における寛解維持率にも有意差がなく、ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症における MMF の有用性が示唆される結果であった。ただし、これまで蓄積されたエビデンスを考慮すると、投与可能な患者にはシクロスポリンを優先すべきであると考えられる。

## 3. 膜性腎症 (MN)

MN に対する MMF 投与の効果については、現在まで複数の比較対照試験が行われている。Dussol ら<sup>9)</sup>は、成人 MN 患者 36 例を対象に、MMF を投与された群と免疫抑制薬を併用しなかった群を比較し

たが、寛解率に差を認めなかった。Senthil Nayagam ら<sup>7)</sup>、Branten ら<sup>10)</sup>はシクロホスファミドと、Chan ら<sup>11)</sup>はクロラムブシルとそれぞれ比較しているが、いずれの報告も寛解率に差は認められていない。いずれの試験も小規模で、観察期間が短期間であるため、統計学的有意差を検出できていない可能性があるが、現在までのところ、既存治療と比較して MMF が有効であるかどうかは明らかではない。

## ● 文献検索

PubMed [(“nephrotic” OR “nephrosis” OR “focal segmental glomerulosclerosis” OR “membranous” OR “minimal change”) AND “mycophenolate”] で、2016 年 5 月に期間を限定せず検索した。698 件の文献より、clinical trial (91 件)、randomized controlled trial (30 件)、meta-analysis (10 件)、systematic review (31 件) を抽出し、該当する 11 論文を抽出した。

## ● 引用文献

1. Lee YH, et al. *Lupus* 2010 ; 19 : 703-10. (レベル 2)
2. Zhu B, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1933-42. (レベル 1)
3. Dorresteijn EM, et al. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 2013-20. (レベル 2)
4. Gellermann J, et al. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1689-97. (レベル 2)
5. Ito S, et al. *Pediatr Nephrol* 2011 ; 26 : 1823-8. (レベル 3)
6. Basu B, et al. *Pediatrics* 2015 ; 136 : e132-9. (レベル 4)
7. Senthil Nayagam L, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1926-30. (レベル 2)
8. Gipson DS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 868-78. (レベル 2)
9. Dussol B, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 699-705. (レベル 2)
10. Branten AJ, et al. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 248-56. (レベル 3)
11. Chan TM, et al. *Nephrology (Carlton)* 2007 ; 12 : 576-81. (レベル 2)

## CQ 19 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

**推奨グレード 2D** アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して有効であるかどうか検証は不十分で明らかでなく、第一選択薬としては推奨しないが、第二選択薬として、ステロイド薬の減量目的、あるいはステロイド抵抗性症例に対して使用を考慮することを提案する。

## 要約

アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。一次性ネフローゼ症候群の有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。第一選択薬としては推奨しない。

## 背景・目的

アザチオプリンは代謝拮抗薬の1つで、免疫抑制療法の初期から用いられ、1960～1980年代の腎移植後に用いられてきたが、現在はほかの免疫抑制薬の開発・臨床応用により使用頻度は少なくなっている。一次性ネフローゼ症候群の治療としても利用されてきたが、その有効性に関してどこまでエビデンスがあるか検討した。

## 解説

ネフローゼ症候群に対するアザチオプリンの効果を検証した最も早期の臨床研究は、1969年にSharpstoneらにより報告された<sup>1)</sup>。腎生検で増殖性腎炎を呈した成人ネフローゼ症候群20例を対象とした研究で、高用量のプレドニゾロンを単独投与した群と、中等量プレドニゾロンにアザチオプリンを併用した群の比較において、尿蛋白量、腎機能の推移に差が認められず、アザチオプリン併用によるステロイド減量効果が期待された。また、比較対照のないケースシリーズではあるが、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)あるいは頻回再発型ネフローゼ症候群(FRNS)に対し、アザチオプリンの追加投与が尿蛋白量を減少させ、再発率を低下させたという報告がいくつか存在する<sup>2,3)</sup>。また、最近では、巣状分節性糸球体硬化症51例に対する後ろ向きの検討で、プレドニゾロン(1 mg/kgBW/日)単独群と、中等量プレドニゾロン(0.5 mg/kgBW/日)とアザチオプリン、シクロスポリンなどの免疫抑制薬併用群との比較で、尿蛋白減少率に差がなかったことが報告されている<sup>4)</sup>。以上の報告より、ネフローゼ症候群に対するアザチオプリン併用はステロイドを減量

させ、ステロイドの副作用を回避させ得る可能性が示唆される。

しかしながら、否定的な報告も複数存在する。Abramowiczら<sup>5)</sup>の報告では、小児のSRNS 31例およびFRNS 36例を対象としたアザチオプリンとプラセボのランダム化比較試験(RCT)で、寛解導入効果および再発抑制効果に差は認められなかった。また、ナイジェリアの小児ネフローゼ症候群患者36例を対象としたシクロホスファミド群とアザチオプリン群とコントロール群の3群のRCTでは、コントロール群に比し、シクロホスファミド群、アザチオプリン群でやや寛解率が高かったものの有意差はなく、生命予後に関しては、アザチオプリン群で8例の死亡例を認め、コントロール群、シクロホスファミド群と比較しても死亡率が高かった<sup>6)</sup>。メタ解析でも、RCTでの報告例が少なく十分に検証できないと結論されており<sup>7,8)</sup>、今後さらなる検討を要するものと思われる。

MNに対するアザチオプリンの有効性を検証したRCTが1976年に報告されている。アザチオプリン群とプラセボ群の比較で、2年間の尿蛋白量、腎機能に差は認められず、アザチオプリンの効果は示されなかった<sup>9)</sup>。ただし、この研究では症例数が9例ときわめて少なく、結論を出すには不十分である。後ろ向き研究としてはAhujaら<sup>10)</sup>の報告があり、特発性MN患者58例をアザチオプリンとステロイドを併用した群(38例)と対症療法のみを行った群(20例)に分類して4年間の観察を行った結果、ネフローゼ寛解率導入率、腎予後は両群間で差がなく、アザチオプリン・ステロイド併用群では副作用が多かったことが報告されている。その後、著者らは10年間の観察研究でも結果は同様であったことを示し、アザチオプリン・ステロイド併用療法のMNに対する

有効性は乏しいと報告した<sup>11)</sup>。アザチオプリンが MN に対して有効であるとの報告も存在するが、対照群の存在しない観察研究もしくはケースシリーズに該当し<sup>12,13)</sup>、MN は経過中に自然寛解することも多いことを考慮すると、現時点では否定的な見解が主流と思われる。むしろ、シクロスポリンなどのほかの免疫抑制薬の優位性が示されていることから<sup>14)</sup>、第一選択薬としては推奨されない。しかし、ステロイド薬の減量目的、あるいはステロイド抵抗性症例に対して第二選択薬として使用することは考えられる。なお、2012 年に発表された KDIGO の Clinical Practice Guideline では、系統的レビューで採用された 2 件の RCT の結果、プラセボ対照群に対しても<sup>9)</sup>、シクロスポリン対照群に対しても<sup>14)</sup>有意なアウトカム改善がみられないことから、ステロイド減量目的に使用することを推奨していない<sup>a)</sup>。

### ● 文献検索

PubMed [(“nephrotic” OR “nephrosis” OR “focal segmental glomerulosclerosis” OR “membranous” OR “minimal change”) AND “azathioprine”] で、2016 年 5 月まで検索した。1,028 件の文献より、clinical trial(78 件)、randomized controlled trial(26 件)、meta-analysis(10 件)、systematic review(31 件)を抽出し、該当する 14 論文を抽出した。

### ● 参考にした二次資料

- a. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 139-274.

### ● 引用文献

1. Sharpstone P, et al. *Br Med J* 1969 ; 2 : 535-9.(レベル 2)
2. Cade R, et al. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 737-41.(レベル 4)
3. Hiraoka M, et al. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14 : 776-8.(レベル 5)
4. Goumenos DS, et al. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 104 : 75-82.(レベル 4)
5. Abramowicz M, et al. *Lancet* 1970 ; 1 : 959-61.(レベル 2)
6. Adeniyi A, et al. *Arch Dis Child* 1979 ; 54 : 204-7.(レベル 2)
7. Habashy D, et al. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 906-12.(レベル 2)
8. Colquitt JL, et al. *Health Technol Assess* 2007 ; 11 : iii-iv, ix-xi, 1-93.(レベル 2)
9. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group, et al. *Can Med Assoc J* 1976 ; 115 : 1209-10.(レベル 2)
10. Ahuja M, et al. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 521-9.(レベル 2)
11. Goumenos DS, et al. *Clin Nephrol* 2006 ; 65 : 317-23.(レベル 3)
12. Brown JH, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 443-8.(レベル 4)
13. Williams PS, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 181-6.(レベル 4)
14. Naumovic R, et al. *Biomed Pharmacother* 2011 ; 65 : 105-10.(レベル 2)

## 【高齢者ネフローゼ症候群】

### CQ 20 高齢者ネフローゼ症候群の治療に免疫抑制薬は推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 高齢者ネフローゼ症候群に対して、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する(ただし、高齢者ネフローゼ症候群に関しては、免疫抑制薬の有効性と安全性のバランスは十分に明らかではない)。

## 要約

高齢者を対象としてネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の有効性を検討した研究は少なく、少数の後ろ向き研究があるのみである。一方、高齢者では感染症などの有害事象が増加する可能性があり、投与にあたっては注意が必要である。

## 背景・目的

近年、日本人のネフローゼ症候群は高齢者においても数多く認められる。このような症例は臓器機能も低下しており、感染症にも弱い。高齢者ネフローゼ症候群での免疫抑制薬の有効性と安全性に関してどこまでエビデンスがあるか検討した。

## 解説

2011年11月末の時点で日本腎生検コホート研究(J-RBR)に登録された20歳以上の成人症例10,218例のうち、65歳以上の症例は2,802例(27.4%)、80歳以上の症例は276例(2.7%)であった<sup>1)</sup>。また、2007年7月～2010年6月の間にJ-RBRに登録された高齢ネフローゼ症候群患者(65歳以上)438例の疾患比率は、膜性腎症(MN 54.8%)が最も多く、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS 19.4%)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS 10.3%)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN I型, III型)(8.4%)と続く<sup>2)</sup>。この集団から抽出した61名の患者群では、90.7%の高齢患者にステロイドを含む免疫抑制療法が導入されていた。しかし、高齢者のネフローゼ症候群の治療に対して、免疫抑制薬の有効性を示した論文は少ない。高齢者のネフローゼ症候群の治療は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)による尿蛋白抑制効果で治療が不十分な症例において、免疫抑制療法が考慮される。しかし、免疫抑制療法はしばしば副作用を伴い、高齢者ではその副作用の危険性は増加すると考えられている<sup>3)</sup>。

そのため、高齢者で免疫抑制療法の適応となる症例は、進行性の腎機能障害例や難治性ネフローゼ症

候群の症例である。高齢者の膜性腎症に対する免疫抑制薬の使用は、ステロイドとクロラムブシル併用療法<sup>3)</sup>およびステロイドとシクロホスファミド併用療法<sup>4)</sup>が報告されている。これらの報告は、いずれも後ろ向き症例対照研究であり、今後、高齢者のネフローゼ症候群の治療に関して、ランダム化比較試験(RCT)での検討が必要である。

### 1. MCNS

高齢者のMCNSに対する免疫抑制薬の尿蛋白減少効果および腎保護効果については、前向きの介入研究で証明されていない。高齢者のMCNSは、若年成人と同様にステロイド療法の反応性は良好であるとする報告<sup>5,6)</sup>がある一方で、寛解導入に時間を要するという報告もある<sup>7)</sup>。また、後ろ向きコホート研究における65歳以上75歳未満の高齢者と75歳以上の超高齢者との比較においても、後者では寛解導入までに有意に長時間を要し、本症候群患者においては年齢(75歳以上)が寛解導入遅延の有意な予測因子であったと報告されている<sup>2)</sup>。一方で、若年成人と比べ再発率は低く<sup>2,5,7)</sup>、免疫抑制薬の追加を必要としないことが多い<sup>8)</sup>。高齢者に対してシクロホスファミド単独治療で寛解した報告があるが<sup>8)</sup>、十分な症例数での検討ではない。

また、本来は予後良好であると考えられてきた本症候群であるが、高齢者ではステロイドを含む免疫抑制治療に関連した感染症や糖尿病発症などのリスクが高い<sup>2,5,6)</sup>。

### 2. FSGS

高齢者のFSGSに対する免疫抑制薬の尿蛋白減少効果および腎保護効果については、前向きの介入研究で証明されていない。トロント糸球体腎炎レジストリーの後ろ向きコホート研究において、高齢者のFSGS 17例のうち7例にステロイド療法が、また、

2例にステロイドとシクロホスファミド併用による免疫抑制療法が行われ、44%が完全寛解し、若年成人と同等であったことが報告されている<sup>9)</sup>。しかし、この報告でシクロホスファミドを併用された2例は寛解に至っておらず、1例は転移性膀胱癌で死亡している。

### 3. MN

高齢者のMNに対する免疫抑制薬の尿蛋白減少効果および腎保護効果については、前向き介入研究で証明されていない。高齢者のMNに対する免疫抑制療法は合併症が増加するために、使用には注意が必要である<sup>3)</sup>。Yamaguchiらは特発性MN 171名(65歳以上は47.4%)のコホートで後ろ向きに検討した結果、寛解導入に関しては年齢の要素は有意に関連しなかった一方で、年齢・プレドニゾロン使用・プレドニゾロンおよびシクロスポリンの併用は感染による入院に関する有意な予測因子であり、高齢者へのステロイドを含む免疫抑制療法には感染症対策が重要であることが示唆された<sup>10)</sup>。また、60歳以上の高齢者における特発性MNに対して、免疫抑制療法(76%がステロイドの単独療法)で治療した33例と未治療の41例を後ろ向きに比較した報告では、寛解率に差は認めなかった<sup>11)</sup>。

Passeriniら<sup>3)</sup>による後ろ向き症例対照研究によると、65歳以上の高齢者におけるステロイドとクロラムブシル併用治療群は、ステロイド単独治療群および未治療群と比べ寛解率を上げ(それぞれ75%, 21%, 25%)、腎機能の低下を改善したが、クロラムブシル使用群の副作用は、高齢者では60%(若年者で25%)と多かった。Bizzarriら<sup>4)</sup>は、高齢者と若年者におけるステロイドとシクロホスファミド併用による治療を後ろ向きに評価したところ、寛解率は同等(高齢者64.3%, 若年者54.5%)であったが、副作用は高齢者で35%認めたのに対して若年者は11%であった。非高齢者を対象としたRCTにおいても、ステロイドとの併用療法はクロラムブシル群よりもシクロホスファミド群のほうが副作用は少なかった<sup>12,13)</sup>ことから、高齢者を対象とした免疫抑制療法は、クロラムブシルよりもシクロホスファミドを主体とした治療が勧められている<sup>3)</sup>(注:日本においてはクロラムブシルは使用できない)。

シクロスポリンおよびミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、高齢者における治療効果は証明されていない。Liらは、65歳以上の膜性腎症患者を対象に、シクロスポリン単独療法(2 mg/kg 体重/日)とシクロスポリン(2 mg/kg 体重/日)・メチルプレドニゾロン(0.4 mg/kg 体重/日)併用療法との比較を前向きRCTにより行っている<sup>14)</sup>。その結果、治療効果は同等であり、有害事象は併用療法群で有意に多かったと報告されているが、一群が13~14名の小規模試験であり、観察期間も6カ月と短かったこと、併用療法の有害事象もステロイド糖尿病の占める割合が大きくなっていることなどから、解釈には注意が必要である。Quagliaら<sup>15)</sup>は、高齢者の膜性腎症に対する免疫抑制療法は、標準的な免疫抑制療法(ステロイドとシクロホスファミド)に反応しない場合、GFR 50~60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上であればシクロスポリンの使用を推奨している。

### ● 文献検索

PubMed [(“nephrotic” OR “nephrosis” OR “focal segmental glomerulosclerosis” OR “membranous” OR “minimal change”) AND (“older” OR “elderly”) AND (“immunosuppressive” OR “steroid”)] で、2016年5月に期間を限定せず検索した9,540件の文献より、該当する15論文を抽出した。

### ● 引用文献

1. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 903-20.(レベル4)
2. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 496-505.(レベル5)
3. Passerini P, et al. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1321-5.(レベル3)
4. Bizzarri D, et al. Contrib Nephrol 1993; 105: 65-70.(レベル5)
5. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986; 29: 1215-23.(レベル4)
6. Tse KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316-20.(レベル4)
7. Shinzawa M, et al. Clin Exp Nephrol 2013; 17: 839-47.(レベル4)
8. Al-Khader AA, et al. Clin Nephrol 1979; 11: 26-30.(レベル4)
9. Nagai R, et al. Clin Nephrol 1994; 42: 18-21.(レベル4)
10. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014; 9: e110376.(レベル4)
11. Zent R, et al. Am J Kidney Dis 1997; 29: 200-6.(レベル4)
12. Branten AJ, et al. QJM 1998; 91: 359-66.(レベル4)

13. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 444-50.(レベル2)

14. Li MX, et al. Genet MOI Res 2015 ; 14 : 2665-73.(レベル4)

15. Quaglia M, et al. Drugs 2009 ; 69 : 1303-17.(レベル5)

## 【補助療法・支持療法】

### CQ 21 レニン・アンジオテンシン系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

**推奨グレード1B** 高血圧を合併するネフローゼ症候群に対して、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の投与を推奨する。

## 要約

レニン・アンジオテンシン系阻害薬がネフローゼ症候群を示す膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症において尿蛋白減少効果を報告する研究がいくつかあるが、レニン・アンジオテンシン系阻害薬のみで完全寛解に達するまでの効果はほとんど報告されていない。また、これらの研究において高血圧がないネフローゼ症候群症例のみを対象とした研究はほとんどない。

## 背景・目的

近年、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)といったレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬が、糖尿病性腎症や慢性腎炎などの腎疾患に対して抗尿蛋白効果や腎機能低下抑制効果が報告されている。これまでにACE阻害薬が、高血圧を有する非糖尿病性腎障害で尿蛋白3g/日以上を呈している症例に対して、尿蛋白を有意に減少させ、腎機能低下抑制作用を認めたと報告されている<sup>1)</sup>。その他、ネフローゼ症候群やそれに準ずる尿蛋白を呈する症例に対してRA系阻害薬の尿蛋白減少効果があるか検討した。

## 解説

### 1. 膜性腎症(MN)

成人のネフローゼ症候群の原因として、一次性糸球体疾患ではMNが最も頻度が高い。MNでネフローゼ症候群をきたした症例に対するACE阻害薬

やARBの有用性を検討した研究がいくつか存在する。

Polancoらは、328例のネフローゼ症候群を呈した膜性腎症で、初期治療として免疫抑制療法を行わなかった症例について、自然寛解や長期予後の予測因子に関する検討を行っている<sup>2)</sup>。多変量解析の結果、ACE阻害薬およびARB投与は自然寛解に寄与する独立した因子であり、尿蛋白減少に有効であることが明らかとなった。一方、Kosmadakisらの報告では、ネフローゼ症候群を呈するMN 27症例に対してリシノプリルとロサルタンをおのおの12カ月間投与した際、尿蛋白はリシノプリル群(13例)で4.82g→1.75g/日、ロサルタン群(14例)で4.55g→2.54g/日と有意に減少した<sup>3)</sup>。ただし、コントロールとの比較はなく解釈には注意を要する。

### 2. 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)

ネフローゼ症候群を呈するMPGNに対するRA系阻害薬の尿蛋白減少効果については、ごく少数の報告が存在する。Giriら<sup>4)</sup>は、組織学的に膜性増殖性糸球体腎炎と診断された30例をエナラプリル投

与群, Ca拮抗薬のニフェジピン投与群, コントロール群に分けて観察した. 開始前のアルブミン尿は, エナラプリル群  $3.3 \pm 1.0$  g/日, ニフェジピン群  $3.0 \pm 1.3$  g/日, コントロール群  $3.6 \pm 0.6$  g/日と, ネフローゼ症候群あるいはそれに近い蛋白尿を呈しており, これらの症例にステロイドや免疫抑制薬の投与はなされていなかった. 観察開始から9カ月後の時点で, コントロール群およびニフェジピン群では蛋白尿は増加したが, エナラプリル群ではアルブミン尿の有意な減少を認めた(投与前  $3.3 \pm 1.0$  g/日, 投与後  $1.6 \pm 1.1$  g/日). ただし, 投与前後での比較のみであり, 解釈には注意を要する.

### 3. 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS)

FSGSについては, Ustaら<sup>5)</sup>の報告がある. 組織学的にFSGSと診断された23例に対してランダム化比較試験(RCT)を行い, 13例をロサルタン投与群, 10例をコントロール群に分けて12カ月間観察した. これらの症例では観察開始前に平均  $19.8 \pm 11.3$  カ月間にわたって副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与が行われていたが, 治療反応性不良のため23例中21例で投与は中止されていた. 残り2例に対して, 1例には副腎皮質ステロイド薬とアザチオプリン, もう1例に対してはシクロホスファミドと副腎皮質ステロイド薬の投与が継続された. 両群の血圧や検査所見, 病理学的所見は同程度であった. 観察開始12カ月後の時点で, ロサルタン投与群ではコントロール群と比較し, 有意に尿蛋白の減少を認めた(ロサルタン投与前  $3.6 \pm 0.5$  g/日, 投与後  $1.9 \pm 0.7$  g/日; コントロール群開始時  $3.4 \pm 0.4$  g/日, 12カ月後  $6.6 \pm 1.7$  g/日). 以上より, FSGSによるネフローゼ症候群に対しては, RA系阻害薬の尿蛋白減少効果が期待できると考えられる.

### 4. IgA腎症 (IgAN)

IgANに対するRA系阻害薬の尿蛋白減少効果について, Chengら<sup>6)</sup>はランダム化比較試験(RCT)のメタ解析を行い, 11のRCTで報告されたIgAN全463例を, ACE阻害薬あるいはARB投与群(233例)とほかの降圧薬を投与あるいは何も投与しなかったコントロール群(230例)で比較し, ACE阻害薬あるいはARB投与群はコントロール群と比較して有意に尿蛋白が減少したことを報告している. ネフロー

ゼ症候群を呈するIgANに局限したRA系阻害薬の尿蛋白減少効果に関する報告はないものの, 適応となる症例に対しては尿蛋白減少効果を期待して投与を検討すべきと考えられる.

ネフローゼ症候群を原疾患別に検索した結果, 多くの疾患においてRA系阻害薬の使用は, 尿蛋白減少効果が期待できると考えられた. しかしながら, MCNSにおいては, RA系阻害薬の尿蛋白減少効果に関する明確な報告はこれまでにない. 一方, 正常血圧の慢性腎疾患を対象としたRA系阻害薬の尿蛋白減少効果も報告されているが<sup>7-9)</sup>, 正常血圧を呈するネフローゼ症候群に局限した群でその有効性の報告はない. その他, レニン阻害薬であるアリスキレンやアルドステロン拮抗薬に関しても, ACE阻害薬やARBとの併用による尿蛋白減少効果が報告されている<sup>10,11)</sup>. ただし, いずれも投与後に高カリウム血症が増加することが報告されており, 投与は慎重に行う必要がある. 特にアリスキレンについてはALTITUDE試験の中間解析結果を踏まえて<sup>12)</sup>, 2012年6月の添付文書改訂でACE阻害薬あるいはARBを投与中の糖尿病患者への併用投与は禁忌となった.

### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, ACE inhibitor, angiotensin II receptor blocker)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし, 今回の改訂に際し, 2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した.

### ● 引用文献

1. The GISEN group. Lancet 1997; 349: 1857-63.(レベル2)
2. Polanco N, et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 697-704.(レベル4)
3. Kosmadakis G, et al. Scand J Urol Nephrol 2010; 44: 251-6.(レベル2)
4. Giri S, et al. J Assoc Physicians India 2002; 50: 1245-9.(レベル2)
5. Usta M, et al. J Intern Med 2003; 253: 329-34.(レベル2)
6. Cheng J, et al. Int J Clin Pract 2009; 63: 880-8.(レベル1)
7. Kincaid-Smith P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 597-601.(レベル2)
8. Tomino Y, et al. J Nephrol 2009; 22: 224-31.(レベル4)

9. Nakamura T, et al. Am J Hypertens 2007; 20: 1195-201.(レベル 2)
10. Parving HH, et al. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46.(レベル 2)
11. Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 542-51.(レベル 1)
12. Parving HH, et al. N Engl J Med 2012; 367: 2204-13.(レベル 2)

## CQ 22 利尿薬はネフローゼ症候群の浮腫軽減に対して推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 浮腫を合併したネフローゼ症候群の患者に対して経口利尿薬，特にループ利尿薬を投与することを提案する。

**推奨グレード 2C** 浮腫を合併したネフローゼ症候群で経口利尿薬の効果が不十分な患者に対して，静注利尿薬を投与することを提案する。

### 要約

経口ループ利尿薬単独，あるいは経口ループ利尿薬とチアジド系利尿薬の併用はネフローゼ症候群の浮腫軽減に有効である。静注ループ利尿薬が重症浮腫症例に適応があると考えられる。単回投与，複数回投与，持続投与の効果を比較研究したデータは認められない。

### 背景・目的

ネフローゼ症候群の浮腫に対して利尿薬の有効性を検討した直接のエビデンスは存在しないが，わが国のネフローゼ症候群診療指針ではネフローゼ症候群の浮腫に対して利尿薬はよい適応であり，最も有効なのがループ利尿薬であるとされている<sup>a)</sup>。しかしながら，一般にネフローゼ症候群では利尿薬が効きにくく，高用量の使用を要することが多い。また，経口，静注により有効性に関する差があるかどうかとも議論がある。経口利尿薬の浮腫軽減に関するエビデンスがどこまであるか検討した。

### 解説

#### 1. 経口利尿薬

利尿薬のなかでは，ループ利尿薬が最も有効である。フロセミドは半減期が短いため，内服では1日2～3回の投与が必要となる。また，ネフローゼ症候群を呈する患者では利尿薬が効きにくく，高用量の

使用を要することが多い。経口のループ利尿薬において，効果発現最大投与量は明確となっていないが，腎機能正常例では1回120 mg，中等度腎障害例(GFR 20～50 mL/分)では1回160～320 mg，高度腎障害例(GFR 20 mL/分以下)では1回320～400 mgが最大使用量とされる。一方，チアジド系利尿薬は，ループ利尿薬との併用により単独では得られない利尿作用が期待されるため，ループ利尿薬単独で浮腫のコントロールが不十分な場合には併用を考慮する<sup>1)</sup>。通常，ヒドロクロロチアジドを1日25～50 mg使用するが，腎機能低下例では1日100～200 mgまで増量する。カリウム保持性利尿薬のアルドステロン拮抗薬には，腎保護作用や尿蛋白低下作用があり，またほかの利尿薬による低カリウム血症を予防できる利点もあり，高カリウム血症に注意しながら併用も検討する。

#### 2. 静注利尿薬

ネフローゼ症候群で経口利尿薬の効果が不十分な場合，腸管浮腫による影響を考慮し，静脈内投与が検討される。重症の浮腫を伴った小児のネフローゼ

症候群に対してフロセミド静注(1 mg/kg/回, ただし最大量 40 mg/回を 1日 2回)とスピロラクトン経口(1.25 mg/kg/回, ただし最大量 50 mgを 1日 2回)を併用した報告では, 1日後の体重減少率は平均 4.06%, 退院時(平均 3.30 日後)の体重減少率は平均 7.37%であり, フロセミド静注は体液量減少に有効であった<sup>2)</sup>. 静脈内投与の場合, 単回投与を複数回繰り返す方法と持続注入を行う方法があるが, 静脈内 1回投与の最大使用可能量は腎機能正常例で 120 mg, 中等度腎障害例で 160 mg, 高度腎障害例では 200 mgとされる. 持続投与の場合は, 腎機能正常例で 10 mg/時, 中等度腎障害例で 20 mg/時, 高度腎障害例で 40 mg/時程度まで増量可能とされている. しかしながら, ネフローゼ症候群でこれら 2つの方法を直接的に比較した報告はなく, ICU 患者や心不全患者の検討では, 持続注入が尿量増加に対してより有効であったとする報告<sup>3)</sup>と, 両者において体重変化や体液喪失量に有意差を認めなかったという報告<sup>4)</sup>がみられる. また, ループ利尿薬の効果が十分に得られない場合, 血中でループ利尿薬がより多くのアルブミンと結合して腎臓へ到達しやすくなるようフロセミドとアルブミンを混合して静脈内投与する治療法が行われる場合もあるが, 前向きランダム化比較試験(RCT)においてその有効性は明らかになっていない<sup>5,6)</sup>.

トルバプタンやヒト型心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)の有効性については, 症例報告が主体であるため明確な結論ができない. 小児の難治性特発性ネフローゼ症候群や成人のネフローゼ症候群の

浮腫にトルバプタンを併用した経験では, 尿量の増加と体重増加の改善を認めている<sup>7,8)</sup>. ネフローゼ症候群に hANP を投与した症例報告では, 投与中の尿量の増加や体重の減少を報告している<sup>9)</sup>. 検証可能な質の高い臨床研究が必要である.

### ● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, diuretics)で 2012 年 7月までの期間で検索したものをベースとし, 今回の改訂に際し, 2015 年 7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した.

### ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

### ● 引用文献

1. Nakahama H, et al. Nephron 1988; 49: 223-7.(レベル 4)
2. Kapur G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 907-13.(レベル 4)
3. Ostermann M, et al. Nephron Clin Pract 2007; 107: c70-6.(レベル 2)
4. Felker GM, et al. N Engl J Med 2011; 364: 797-805.(レベル 2)
5. Fliser D, et al. Kidney Int 1999; 55: 629-34.(レベル 4)
6. Akcicek F, et al. BMJ 1995; 310: 162-3.(レベル 4)
7. Shimizu M, et al. Pediatr Nephrol 2014; 29: 915-7.(レベル 5)
8. Park ES, et al. Nephrology 2015; 20: 103-6.(レベル 5)
9. Ueda K, et al. Intern Med 2014; 53: 865-9.(レベル 5)

## CQ 23 アルブミン製剤はネフローゼ症候群の低蛋白血症改善を目的として推奨されるか?

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群の患者に対してアルブミン製剤の投与を行わないことを提案する.

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群で重篤な循環不全や大量の胸水・腹水を呈する患者に対してアルブミン製剤を投与することを提案する.

## 要約

アルブミン製剤のネフローゼ症候群に対する浮腫改善・利尿効果は明らかでない。むしろ、高血圧を悪化させる場合がある。

## 背景・目的

ネフローゼ症候群では、糸球体から漏出したアルブミンは近位尿細管で再吸収を受け、近位尿細管障害を増悪させることにもつながる。動物実験においても、アルブミン負荷によって尿蛋白を惹起させたモデルでは、糸球体上皮細胞の変性や足突起の喪失が惹起されることが知られている。また、一般的にネフローゼ症候群の治療においては利尿薬とアルブミン製剤を併用することが多いため、アルブミン製剤単独での尿蛋白減少効果を検討した研究はない。アルブミン製剤がネフローゼ症候群の症状改善に対して有効かどうか検討した。

## 解説

重度の浮腫の治療目的に利尿薬に加えてアルブミン製剤を投与した研究では、尿量の増加に有効とする報告もあるなかで<sup>1~4)</sup>、アルブミン製剤併用による利尿作用の増強効果はほとんどみられないとする報告もあり<sup>5)</sup>、その浮腫改善・利尿効果は明らかでない。微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)を後ろ向きに検討した報告では、アルブミン製剤投与症例で寛解までの期間が延長し再発も多かったとされている<sup>6)</sup>。これは、アルブミン負荷増大により足細胞傷害が惹起されることで、寛解が得られにくくなる可能性が示唆されている。また、ネフローゼ症候群のアルブミン製剤投与症例では、高血圧などの合併症が有意に多かったとする報告もある<sup>5)</sup>。

しかしながら、重篤な低アルブミン血症を呈するネフローゼ症候群で、膠質浸透圧低下による有効循環血漿量の低下に伴う乏尿や血圧低下がみられる場

合、血栓症発症の危険性が高い場合、急性かつ重症の末梢性浮腫あるいは呼吸困難を伴う胸腹水を呈する場合には、利尿薬に加えて1週間を限度として短期的な高張アルブミン製剤の投与を検討されるべきである。この場合にも効果は一時的であるため、漫然と投与しないことが重要である。

これらの結果より、ネフローゼ症候群患者における浮腫や低蛋白血症改善に対しては原疾患の治療が優先され、アルブミン製剤の投与は補助療法にすぎず、症状や病態に応じて使用を考慮すべきと思われる。

## 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: albumin, nephrotic syndrome)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

## 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

## 引用文献

1. Fliser D, et al. *Kidney Int* 1999; 55: 629-34.(レベル4)
2. Ghafari A, et al. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 471-5.(レベル4)
3. Na KY, et al. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 448-54.(レベル4)
4. Dharmaraj R, et al. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 775-82.(レベル4)
5. Haws RM, et al. *Pediatrics* 1993; 91: 1142-6.(レベル4)
6. Yoshimura A, et al. *Clin Nephrol* 1992; 37: 109-14.(レベル4)

**CQ 24** 抗血小板薬・抗凝固薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少と血栓予防に推奨されるか？

**推奨グレード2C** ネフローゼ症候群の蛋白尿に対して抗血小板薬・抗凝固薬を投与しないことを提案する。

**推奨グレード2C** ネフローゼ症候群の血栓予防のために抗凝固薬を投与することを提案する。

**推奨グレード2C** ネフローゼ症候群の血栓予防のために抗血小板薬を投与しないことを提案する。

**要約**

抗血小板薬、抗凝固薬が単独でネフローゼ症候群の蛋白尿減少効果を示す証拠は少ない。よって有効性は明らかでない。抗凝固薬による血栓症の予防効果を示すエビデンスは乏しいが、リスクに応じて予防投与を検討する。

**背景・目的**

抗血小板薬(ジラゼブ塩酸塩, ジピリダモール)・抗凝固薬(ワルファリン)は、ネフローゼ症候群を呈さないIgA腎症、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎に対して尿蛋白減少効果が報告されている<sup>1~4)</sup>。抗血小板薬・抗凝固薬がネフローゼ症候群においても有効かどうか検討した。また、ネフローゼ症候群では静脈系血栓症の合併頻度が高い。しかし、抗凝固薬の血栓症予防効果の詳細は明らかでない。ネフローゼ症候群の血栓症予防に対する抗凝固薬の使用の有効性について検討した。

**解説****1. 尿蛋白減少効果****▶ A. IgA腎症**

わが国での非ネフローゼ型も含むIgA腎症(IgAN)に関するメタ解析では、抗血小板薬の尿蛋白減少効果と腎保護作用が示唆されている<sup>2)</sup>。一方、IgANに関する別のメタ解析でも抗血小板薬や抗凝固薬の尿蛋白減少効果については示されているが、腎保護効果は明らかではなかった。また、同研究のサブ解析で、薬剤間の尿蛋白減少効果、腎保護効果を検討したところ、ジピリダモールの尿蛋白減少効

果、ウロキナーゼの尿蛋白減少効果と腎機能低下抑制作用を認めたと報告されている<sup>5)</sup>。しかしながら、小児IgANを対象とした長期間観察したランダム化比較試験(RCT)においては、抗血小板薬などの支持療法群と抗血小板薬にステロイドを加えた群では後者で有意に腎機能が保持されたとする報告があり、抗血小板薬のみの治療では、長期的な腎機能保持効果に限界があるものと思われる<sup>1)</sup>。

**▶ B. ネフローゼ症候群**

ネフローゼ症候群では、尿中に多量の蛋白が漏出することに起因した有効循環血漿量の低下による血液濃縮や肝臓におけるコレステロールや凝固因子の産生亢進、副腎皮質ステロイド療法のため過凝固状態となっていることから、抗血小板薬や抗凝固薬投与により、深部静脈血栓症や腎静脈血栓症などの予防効果が期待される。しかし、これまでにネフローゼ症候群を対象として抗血小板薬の使用による尿蛋白減少効果に関する有効性を示す報告は少なく<sup>6)</sup>、RCTでは原発性膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)を原疾患とするネフローゼ症候群におけるアスピリンとジピリダモールの併用の尿蛋白減少効果が報告されている<sup>7)</sup>。一般にネフローゼ症候群では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬との併用が多いことも、抗血小板薬や抗凝固薬単独での尿蛋白減少効果を検討した研究が少ない原因となっている。

## 2. 血栓症予防効果

### ▶ A. 抗血小板薬・抗凝固薬の有用性

ネフローゼ症候群の血栓症予防を目的とした、抗血小板薬ならびに抗凝固薬の有効性について検討された質の高い比較研究はこれまでのところない。ネフローゼ症候群 143 例を対象に血栓症の予防を目的として、血清アルブミン値別にレジメを使い分けたイギリスの記述研究がある<sup>8)</sup>。血清アルブミン値が 2 g/dL 未満の場合には、低分子ヘパリンまたは低用量のワルファリン (INR が 1.5~2.5 になるように調整) が投与された。血清アルブミン値が 2~3 g/dL の場合はアスピリン 75 mg/日が投与された。血清アルブミン値が 3 g/dL を超える場合は、予防薬は投与されなかった。予防薬が開始されて 1 週間以上経った症例では、血栓症の発症がなかった。一方で、1 週間以内に診断された静脈血栓症の発症は 2 例 (1.4%) であったが、血栓症の発症時点が予防治療の前か後かは不明であった。出血性合併症は 3 例 (2.1%) にみられた。

### ▶ B. 具体的な投与量

肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドラインでは、原則として臥床を必要とする内科領域の入院症例に予防を推奨している<sup>a)</sup>。ネフローゼ症候群は、中程度の危険因子とされており、高齢や脱水、静脈血栓塞栓症の既往や血栓性素因の有無を加味して、予防法を実施することが推奨されている。中等度のリスクと評価した場合は、弾性ストッキングなどの単独使用で予防をすることがある。低用量未分画ヘパリンを実施する場合は、8 時間もしくは 12 時間ごとに 5,000 単位の皮下注が推奨されている。用量調節未分画ヘパリンを実施する場合は、APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) の正常上限を目標とするように未分画ヘパリンの投与量調節が推奨されている。予防が長期になる場合は、ワルファリン内服によって INR が 1.5~2.5 になるように用量調節することが推奨されている。

アスピリンは、海外の研究ではネフローゼ症候群の血栓症予防に使用された経験があるが<sup>8)</sup>、わが国では血栓症予防のための保険適用を有さない。

選択的 direct 作用型第 Xa 因子阻害剤のリバーロキサバンや、直接トロンビン阻害剤のダビガトランは、ネフローゼ症候群の動静脈血栓症の合併に対して使用された治療経験が報告されているが<sup>9,10)</sup>、血栓症予防目的では保険適用がない。

### ● 文献検索

文献は、PubMed (キーワード: antiplatelet, anti-thrombotic, anticoagulation, dilazep, dipyridamole, human, nephrotic syndrome) で 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

### ● 参考にした二次資料

- a. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会編 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン。東京: Medical Front International Limited; 2004.

### ● 引用文献

1. Kamei K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1301-7. (レベル 2)
2. Taji Y, et al. Clin and Exp Nephrol 2006; 10: 268-73. (レベル 1)
3. Nakamura T, et al. Nephron 2001; 88: 80-2. (レベル 2)
4. Nakamura T, et al. Diabetes Care 2000; 23: 1168-71. (レベル 2)
5. Liu XJ, et al. Intern Med 2011; 50: 2503-10. (レベル 1)
6. Tojo S, et al. Contrib Nephrol 1978; 9: 111-27. (レベル 4)
7. Zäuner I, et al. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 619-22. (レベル 2)
8. Medjeral-Thomas N, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 478-83. (レベル 5)
9. Dupree LH, et al. Ann Pharmacother 2014; 48: 1655-8. (レベル 5)
10. Sasaki Y, et al. Case Rep Nephrol Urol 2014; 4: 42-52. (レベル 5)

**CQ 25** スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？

**推奨グレード1C** スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善に有効であり使用を推奨する。ただし、心血管系疾患の発症を予防し生命予後改善効果があるかは明らかでない。

**要 約**

ネフローゼ症候群の症例に対するスタチン製剤には、一般人と同様に総コレステロール、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール、中性脂肪低下作用、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール増加作用がある。しかし、心血管疾患予防効果や生命予後改善効果を一次エンドポイントとした前向き研究がなく、生命予後改善効果は不明である。

**背景・目的**

脂質異常症はネフローゼ症候群の主たる徴候であるとともに、治療薬として頻用される副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリンによっても助長され得る。ネフローゼ症候群にみられる高LDLコレステロール血症や高中性脂肪血症は、心血管疾患のリスクを上昇させる可能性が危惧される。ネフローゼ症候群を対象として、スタチン製剤による介入が脂質代謝異常と生命予後の改善効果を有しているか検討した。

**解説****1. 脂質代謝異常**

142例のネフローゼ症候群患者と年齢・性別をマッチさせた健常者142人によるコホート研究では、ネフローゼ症候群患者では健常者と比較して有意ではないものの、心筋梗塞による死亡リスクが2.8倍に増加していたとの報告がある<sup>1)</sup>。したがって、特に大量の尿蛋白が長期間(3カ月以上)持続する難治性ネフローゼ症候群においては、より強い心血管イベントのリスクとなることが懸念される。

スタチン製剤によるネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善効果については、一般人と同様に、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪低下作

用、HDLコレステロール増加作用が報告されている。スタチン投与により、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪の低下が報告されている<sup>2,3)</sup>。しかしながら、ネフローゼ症候群の治療薬として、シクロスポリンが使用される場合には、ピタバスタチン、ロスバスタチンは併用禁忌であり、そのほかのスタチン製剤に関しても、併用によりスタチン製剤の血中からの消失遅延により横紋筋融解症が出現しやすいため十分な注意が必要である。

**2. 心血管系疾患・生命予後**

ネフローゼ症候群に対して、スタチン製剤の心血管疾患予防効果や生命予後の改善効果を一次エンドポイントとして前向きに検討した研究はこれまでにない。

ネフローゼ症候群に対するスタチン製剤投与は、腎機能低下を抑制することが報告されている<sup>3,4)</sup>。心血管疾患を有する腎臓病患者のメタ解析では、スタチン製剤が尿蛋白を減少させ、わずかに腎機能の低下を抑制すると報告されている<sup>5)</sup>。

そのほかに、スタチン製剤には抗酸化作用、抗血小板凝集抑制作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用など多彩な作用が知られている。さらに、内皮機能改善効果が報告されていることから、潜在的には生命予後改善作用を有する可能性が示唆される<sup>6)</sup>。シクロスポリンとスタチン併用の注意点は1と同様である。

## ● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: statin, proteinuria, coronary heart disease, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間でハンドサーチで検索した。また今回の改訂に際し、2016年5月にハンドサーチを行った。

## ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ

症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

## ● 引用文献

1. Ordoñez JD, et al. *Kidney Int* 1993; 44: 638-42.(レベル4)
2. Valdivielso P, et al. *Nephrology(Carlton)* 2003; 8: 61-4.(レベル4)
3. Gheith OA, et al. *Nephron* 2002; 91: 612-9.(レベル2)
4. Fried LF, et al. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.(レベル4)
5. Sandhu S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.(レベル1)
6. Dogra GK, et al. *Kidney Int* 2002; 62: 550-7.(レベル4)

## CQ 26 エゼチミブはネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか?

**推奨グレードなし** エゼチミブによるネフローゼ症候群における脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかではない。

## ● 要約

ネフローゼ症候群を対象疾患としてエゼチミブの臨床効果を検証した論文はなく、脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかでない。

## ● 背景・目的

ネフローゼ症候群を対象としたエゼチミブにおける脂質代謝異常や生命予後の改善効果を検討した研究があるか検討した。

## ● 解説

透析療法施行中の患者を含む慢性腎臓病(CKD)患者を対象とし、心血管イベント発症率を検討したランダム化比較試験(SHARP研究)では、エゼチミブとシンバスタチン併用療法がプラセボ群と比較して、低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール低下作用を示し、有意に心血管イベント発症率を低下させたことが示されている<sup>1)</sup>。また、脂質異常症を呈する非糖尿病性CKDを対象に、ピタバスタチン単独投

与群とエゼチミブとピタバスタチン併用群を比較したところ、エゼチミブ併用群のほうがピタバスタチン単独投与群よりも有意に総コレステロール(投与前 $243.6 \pm 12.8$  mg/dL→投与後 $154.2 \pm 10.5$  mg/dL)、LDLコレステロール(投与前 $167.9 \pm 10.8$  mg/dL→投与後 $82.2 \pm 10.0$  mg/dL)、中性脂肪(投与前 $162.8 \pm 9.7$  mg/dL→投与後 $128.8 \pm 6.9$  mg/dL)低下効果を認め、有意な尿蛋白減少効果も認めたとの報告がある<sup>2)</sup>。しかしながら、ネフローゼ症候群を対象疾患としてエゼチミブの臨床効果を検証した論文はなく、本薬剤単独での脂質代謝異常や生命予後の改善効果に関しては明らかでない。

## ● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: ezetimibe, chronic kidney disease)で、2012年7月までの期間

でハンドサーチにて検索した。また今回の改訂に際し、2016年5月にハンドサーチを行った。

## ● 引用文献

1. Baigent C, et al. Lancet 2011 ; 377 : 2181-92.(レベル 2)
2. Nakamura T, et al. Pharmacol Res 2010 ; 61 : 58-61.(レベル 2)

## CQ 27 LDL アフェレシスは難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

**推奨グレード 2C** LDL アフェレシスは、高 LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し、一部の症例にて有効であり、実施を条件付きで提案する。

## ● 要約

症例研究レベルにおいて、LDL アフェレシスは難治性ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少効果が約半数の症例に認められる。

## ● 背景・目的

難治性ネフローゼ症候群において、LDL アフェレシスは持続する脂質異常症を改善させるのみでなく免疫調節にも働き、免疫療法の効果促進や、腎機能保持に寄与することが期待されている。文献的にどの程度エビデンスがあるか検討した。

## ● 解説

1980年代後半に巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を中心とする難治性ネフローゼ症候群患者に対し、LDL アフェレシスを行うことで寛解に至る例が報告され<sup>1)</sup>、その後各種臨床研究でFSGSに対する蛋白尿改善効果を示唆する結果が報告されている<sup>2-4)</sup>。LDL アフェレシスは、わが国では難治性ネフローゼ症候群を呈するFSGSで脂質異常症を認める症例に対して、3カ月間12回のLDL アフェレシス施行が保険で認められている。

武曾らは、49例の難治性ネフローゼ症候群に対してLDL アフェレシスを行い、治療終了4週間以内に尿蛋白が低下し、改善が認められた症例は53.1%(FSGS症例では51.9%・非FSGS症例では54.5%)

と報告している<sup>5)</sup>。その後、わが国の40施設が参加したPOLARIS研究では、2年間の追跡後、FSGS 26例を含む44症例のうち21症例(47.7%)が不完全寛解I型に至った<sup>6,7)</sup>。

症例集積研究が主体の報告であるが、LDL アフェレシスは、FSGSを代表とする難治性ネフローゼ症候群で高LDL コレステロール血症を伴う症例における尿蛋白減少効果が期待される。

## ● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: LDL apheresis, nephrotic syndrome)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

## ● 引用文献

1. Tojo K, et al. Jpn J Nephrol 1988 ; 30 : 1153-60.(レベル 5)
2. Muso E, et al. Nephron 2001 ; 89 : 408-15.(レベル 4)
3. Muso E, et al. Clin Nephrol 2007 ; 67 : 341-4.(レベル 5)
4. Hattori M, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 1121-30.(レベル 4)
5. 武曾恵理, 他. Ther Res 2012 ; 33 : 211-4.(レベル 4)
6. Muso E, et al. Nephron Extra 2015 ; 5 : 58-66.(レベル 5)
7. Muso E, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 379-386.(レベル 5)

**CQ 28** 体外限外濾過法 (ECUM) はネフローゼ症候群の難治性浮腫・腹水に対して推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 薬物療法によるコントロールが困難な難治性浮腫や腹水に対して、体外限外濾過法 (ECUM) による除水効果が期待されるため使用を考慮する。

**要約**

症例集積研究において、体外限外濾過法はネフローゼ症候群の浮腫や腹水に対する改善効果が報告されている。

**背景・目的**

ネフローゼ症候群は、利尿薬に抵抗性の難治性浮腫や胸腹水を呈する場合がある<sup>1,2)</sup>。その場合に体外限外濾過法 (ECUM) は治療選択肢の1つである。文献的にどの程度エビデンスがあるか検討した。

**解説**

静脈内投与を含む利尿薬に抵抗性を示す症例に対して、ECUMは過剰な水分や塩分を除去する方法として有効であるとの報告がある<sup>3,4)</sup>。また、その報告のなかで、ECUMを導入することにより、導入前と同量の利尿薬で体液量のコントロールが可能になっていることから、除水に伴い、血漿蛋白濃度の上昇や体液貯留の改善がみられることで利尿薬の効果が回復する可能性も示唆される。

症例集積研究として報告があるのみであるが、ネフローゼ症候群において、薬剤による体液コントロールが困難で、呼吸や循環動態に影響を及ぼすような状態の場合には、ECUMを導入すべきと考えられる。重篤な低アルブミン血症を伴う血管内脱水の

症例では、アルブミンの点滴を行いながら ECUM を施行することも考慮する。

**文献検索**

文献は、PubMed(キーワード: ultrafiltration, nephrotic syndrome)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

**参考にした二次資料**

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

**引用文献**

1. Smith DE, et al. J Pharm Sci 1985; 74: 603-7.(レベル5)
2. Keller E, et al. Clin Pharmacol Ther 1982; 32: 442-9.(レベル5)
3. Asaba H, et al. Acta Med Scand 1978; 204: 145-9.(レベル5)
4. Fauchald P, et al. Acta Med Scand 1985; 217: 127-31.(レベル5)

**CQ 29** ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防にST合剤は推奨されるか？

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群のニューモシスチス肺炎予防として、ST合剤の投与を提案する。

## 要 約

ネフローゼ症候群に対する直接的な有効性を示す論文はないものの、ほかの類似の病態に対するガイドラインから考えて、ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防に ST 合剤投与は妥当と考えられる。

### 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、免疫グロブリン低下、およびステロイドを含めた免疫抑制薬使用による細胞性免疫の低下による易感染性が診療上重要な問題である。一方、感染症予防に対する sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) 合剤の有用性も示されている。そこで、ネフローゼ症候群の感染症予防に ST 合剤は有効かについて検討した。

### 解説

ネフローゼ症候群の感染症予防に ST 合剤が有効かについては、PubMed (nephrotic syndrome, trimethoprim sulfamethoxazole) で、2012 年 4 月に期間を限定せず検索したところ、8 本の論文が検索されたが、abstract review の結果、本ガイドラインに採用できる有用な論文はなかった。

一方、ST 合剤の治療有効性が示されているニューモシスチス肺炎に対して、ネフローゼ症候群と同様に免疫抑制薬を使用する関節リウマチなどの治療では、ST 合剤の予防内服が勧められている。種々の病態に中等量以上のステロイドやシクロスポリン、アザチオプリンを使用すると、高率にニューモシスチス肺炎が合併することが報告されている。また、生物学的製剤使用中の関節リウマチ患者では、ニューモシスチス肺炎発症の予測因子として免疫抑制薬の他に、加齢・糖尿病・肺疾患などがあげられている<sup>1)</sup>。ニューモシスチス肺炎の致死率は、非 HIV 感染症でのメタ解析によると 40% 前後と非常に高い。そこで、免疫抑制療法中の急速進行性腎炎症候群、MTX ならびに生物学的製剤使用中の関節リウマチ、急性リンパ球性白血病、免疫抑制作用

の強い特定の抗癌薬、副腎皮質ステロイド使用中 (PSL 換算で 20 mg, 1 カ月以上) の血液疾患、および腎移植後の症例に対する種々のガイドラインでは、ST 合剤の予防内服が勧められている (医薬品適応内使用としてはバクタ配合錠 1 日 1 回 1~2 錠、連日あるいは週 3 日投与)。なお、ST 合剤の処方は、腎機能低下例に対しては、以下を参考とする (クレアチニンクリアランス 15~30 mL/分; 半量に減量, クレアチニンクリアランス 15 mL/分未満, 投与しないことが望ましい)。骨髄抑制, 皮疹, 低ナトリウム血症などの副作用を認めることもあり, 注意が必要である。

したがって、ネフローゼ症候群に対する直接的な有効性を示す論文はないものの、他の類似の病態に対するガイドラインから考えて、全例にではないものの、免疫抑制薬や生物学的製剤や副腎皮質ステロイドの一定量以上の投与 (PSL 換算で 20 mg/日を 1 カ月以上) がある場合にはネフローゼ症候群の感染症予防に ST 合剤は妥当と考えられる。

### 文献検索

PubMed (nephrotic syndrome, trimethoprim sulfamethoxazole) で 2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

8 件の文献より、タイトルおよび抄録を検討したが、本 CQ に有用な論文はなかった。

### 参考にした二次資料

- 日本リウマチ学会. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン. 羊土社, 2011
- 日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン. 2014

- c. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ(RA)に対するアダリムマブ使用ガイドライン. 2008
- d. Segal BH, et al. J Natl Compr Canc Netw 2008 ; 6 : 122-74.
- e. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 36-9.
- f. Am J Transplant 2004 ; 4 Suppl : 135-41.
- g. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班
- h. 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011 ; 5 : 78-122.

### ● 引用文献

1. Tanaka M, et al. J Rheumatol 2015 ; 42 ; 1726-8.(レベル 4)

## CQ 30 ネフローゼ症候群の感染症予防に免疫グロブリン製剤は推奨されるか？

**推奨グレード 2C** 低ガンマグロブリン血症があるネフローゼ症候群に対して、免疫グロブリン製剤の投与を条件付きで提案する(予防投与は保険適用外)。

### ● 要約

エビデンスは少ないながら、低ガンマグロブリンを呈する小児ネフローゼ症候群の感染予防に免疫グロブリン製剤は有効である可能性が示されている。投与する際は、リスクや医療経済面などデメリットを十分考慮する。

### ● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、原疾患あるいは治療により免疫グロブリンが低下することがある。また感染症は、ネフローゼ症候群において、主要な死因の1つである。そこで、ネフローゼ症候群の感染予防における免疫グロブリン製剤の有効性を検討した。

### ● 解説

ネフローゼ症候群の感染予防に対する免疫グロブリン投与に関するシステマティックレビューでは、成人に関するRCTはなかった。一方、小児に関しては、中国で行われた12の研究、762例を対象とした解析結果が報告されている<sup>1)</sup>。免疫グロブリン投与は、非特異的な院内感染に関しては、感染予防効果があった(RR 0.47, 95% CI 0.31-0.73)。しかし、いずれの検討も小規模のものであり、方法にも問題

があるため、エビデンスのレベルとしては低いと結論づけられている<sup>1)</sup>。

一方、ネフローゼ症候群86例における後ろ向き観察研究では、86例中16例に感染症を認めた<sup>2)</sup>。6例が死亡、2例が腎不全に陥った。IgGが600 mg/dL以下では、600 mg/dL以上に比して6.74倍の感染リスクであった。クレアチニン2.0 mg/dL以上で感染のリスクは、5.31倍であった。IgGが600 mg/dL以下の症例18例に対して4週ごとグロブリンを10~15 g投与すると、IgGを600 mg/dL以上に維持でき、感染のリスクを600 mg/dL以上の群と同定度まで改善できた。このように免疫グロブリン投与により、IgGを600 mg/dL以上に維持すると、感染の危険を軽減できることが示唆された<sup>2)</sup>。

以上より、低ガンマグロブリン血症のネフローゼ症候群患者における、免疫グロブリン投与による感染症に対する予防効果は示唆されるが十分なエビデンスがない。投与の必要性にあたっては、リスクや医療経済面などデメリットを十分考慮して使用を検

討する。なお、予防投与は保険適用外使用となる。

## ● 文献検索

PubMed(nephrotic syndrome, immunoglobulin replacement)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

16件の文献より、タイトルおよび抄録で2件の論文を抽出した。

## ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011 ; 5 : 78-122.

## ● 引用文献

1. Wu HM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 4 : CD003964.(レベル1)
2. Ogi M, et al. Am J Kidney Dis 1994 ; 24 : 427-36.(レベル4)

# CQ 31 ネフローゼ症候群の治療で抗結核薬の予防投与は推奨されるか？

**推奨グレード 2D** 潜在性結核感染症を合併した免疫抑制療法中のネフローゼ症候群に対して、抗結核薬の投与を提案する。

## ● 要約

潜在性結核感染症の場合、ネフローゼ症候群に対する治療としての免疫抑制療法によりこれが活動性結核となるリスクが高まる。ネフローゼ症候群に限定した潜在性結核感染症の治療の報告は乏しいが、免疫抑制療法が必要なネフローゼ症候群では潜在性結核感染症の治療が必要である。

## ● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、原疾患あるいは治療により易感染状態となる。また、結核は、このような易感染状態においては注意すべき感染症である。そこで、ネフローゼ症候群における抗結核薬の潜在性結核感染症に対する治療における必要性を検討した。

## ● 解説

ネフローゼ症候群による結核感染のリスクは高いが、抗結核薬の潜在性結核感染症による直接的な検討はない。しかし、ネフローゼ症候群と同様の免疫抑制状態に対する抗結核薬の潜在性結核感染症に対

する投与の有用性からネフローゼ症候群においても投与が推奨される。

### 1. ネフローゼ症候群による結核感染症

インドにおける小児ネフローゼ症候群の感染症に関する154例の後ろ向き研究では、平均32カ月の観察期間中にステロイド治療により肺結核の発症が10.4%にみられた<sup>1)</sup>。また、同様のインドにおける小児ネフローゼ症候群300例の検討では、28例(9.3%)に結核感染症を認めた。1例は治療開始前に、残り27例は免疫抑制療法開始後の発症であった。ステロイド反応性や腎機能低下は感染のリスクではなく、ステロイド大量投与は結核感染のリスクを増加させた<sup>2)</sup>。このように、ネフローゼ症候群においては、結核に十分な注意を払う必要があるが、その予防について検討された報告はない。なお、結核感染の有

無を判定するために、患者の血液を結核菌特異抗原とともに培養し、Tリンパ球から分泌されるインターフェロン- $\gamma$ を測定するクオンティフェロン検査あるいはT-SPOT検査が有用である。

## 2. 免疫抑制状態における潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与

ネフローゼ症候群と同様免疫抑制薬により治療を行う腎移植では、結核の発症が20~70倍高いため、INHの潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与の効果を検討したメタ解析の結果が報告されている。6つの非無作為試験、5つの無作為比較試験による11の試験を対象とした結果では、非無作為比較試験では、INHの潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与の有効性を示唆する所見を認めた。また無作為比較試験709例に関する解析では、INH投与が結核感染のリスクを0.33倍まで低下させ、副作用の頻度に差はなかった<sup>3)</sup>。さらに、生体腎移植400例における検討では、INH投与群では1例のみの結核発症を、非投与群では16例の結核症を認めた。なお、INH投与中断を要するような合併症はなかった<sup>4)</sup>。

潜在性結核感染症は保険適用であり、さらには結核指定医療機関であれば届出に基づいて治療費が公費で負担されることもある。

## 3. ほかのガイドライン

また、「結核診療ガイドライン」においては、1日10mg以上のプレドニゾロンや免疫抑制薬を使用する症例で、結核の化学療法歴のない者でツベルクリン反応陽性者や、胸部X線上結核感染の証拠となる所見(単なる胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む)がある者については、潜在性結核症としてINH 300mgにより6カ月間の治療を行うことを提唱してい

る。また、潜在性結核感染症治療指針においては、INHは5mg/kgBW/日(最大量300mg/日)による9カ月間の治療が推奨されている。

以上のように、免疫抑制薬投与下におけるINHの潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与は、結核の発症を軽減できることが示されており、移植と同様免疫抑制薬を高頻度で使用するネフローゼ症候群においてもその有効性が推測される。

## ● 文献検索

PubMed(nephrotic syndrome, tuberculosis および tuberculosis, prophylaxis, kidney)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

139件の文献より、タイトルおよび抄録で4件の論文を抽出した。

## ● 参考にした二次資料

- 結核診療ガイドライン(日本結核病学会)
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011; 5: 78-122.
- 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. Kekkaku 2013; 88: 497-512.

## ● 引用文献

- Gulati S, et al. Pediatr Nephrol 1995; 9: 431-4.(レベル4)
- Gulati S, et al. Pediatr Nephrol 1997; 11: 695-8.(レベル4)
- Currie AC, et al. Transplantation 2010; 90: 695-704.(レベル1)
- Naqvi R, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 634-7.(レベル2)

## CQ 32 B型肝炎合併ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法は推奨されるか?

**推奨グレード2C** B型肝炎ウイルス感染を合併したネフローゼ症候群に対して、肝炎ウイルス治療してから免疫抑制療法を開始することを提案する。

## 要約

B型肝炎合併例に免疫抑制療法を行う場合は、免疫抑制療法開始前に、B型肝炎ウイルス感染に関する検索を十分に行い、感染が確認された際には、B型肝炎ウイルス治療を行ってから免疫抑制療法を開始する。

### 背景・目的

ステロイドや免疫抑制薬の使用でB型肝炎が再燃することが知られている。また、B型肝炎が明らかに持続感染している場合には、ステロイドや免疫抑制薬といった免疫抑制療法で劇症肝炎化する可能性もある。そこで、B型肝炎合併例に関する免疫抑制療法について検討した。

### 解説

B型肝炎合併例に関する免疫抑制療法については、PubMed(nephrotic syndrome, HBV)で、2012年4月に期間を限定せず検索したところ、70本の論文が検索されたが、abstract reviewの結果、本CQのエビデンスに採用できる有用な論文はなかった。

そこで、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—を参照した。ここでは、肝炎合併糸球体腎炎の治療ではなく、B型肝炎合併のあるネフローゼ症候群症例の治療の一般を記載する。

#### 1. 治療前のスクリーニング検査

まず治療前のスクリーニングに関しては、HBV再活性化リスク群の同定を目的にスクリーニング検査として、すべての症例にHBs抗原およびHBc抗体、HBs抗体を測定する。HBs抗原が陽性の場合にはさらにHBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA定量検査を実施する。HBs抗原陰性でHBc抗体、HBs抗体いずれも陰性の場合でも、患者がすでに免疫抑制状態にある場合には抗体が検出されないことがあり、HBV-DNA定量検査まで行うことが望ましい。スク

リーニングの方法と治療方法を図1<sup>c)</sup>に記載する。

#### 2. 再活性化に対する予防

一方、B型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効である。核酸アナログとしてはエンテカビルの使用が推奨される。また、免疫抑制後少なくとも12カ月は核酸アナログ投与を継続すること、および核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察することが推奨される。ただし、HBV再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後不良であり、発症前の予防投与が必要である。

#### 3. 既感染例に対する対応

また、抗HBs抗体、抗HBc抗体が陽性である既感染者に対して、強力な免疫抑制が必要となった場合には、HBV-DNAの測定を行い、陽性の場合には免疫抑制・化学療法を開始する前にB型肝炎ウイルスに対する治療を開始することが望ましい。また、その後も定期的にHBV-DNAの測定を繰り返すことが推奨される。ウイルスの持続感染が認められた場合には、核酸アナログによるB型肝炎ウイルス治療を行ってから治療をするほうが好ましく、肝臓専門医に相談することが推奨されている。

以上より、免疫抑制療法開始前に、B型肝炎ウイルス感染に関する検索を十分に行い、感染が確認された際には、B型肝炎ウイルス治療を行ってから免疫抑制療法を開始する必要がある。

ウイルス消失後に免疫抑制療法を開始した場合は、定期的にHBV-DNAの測定を繰り返す必要がある。

#### ● 文献検索

B型肝炎合併例に関する免疫抑制療法が可能かについては、PubMed(nephrotic syndrome, HBV)で、

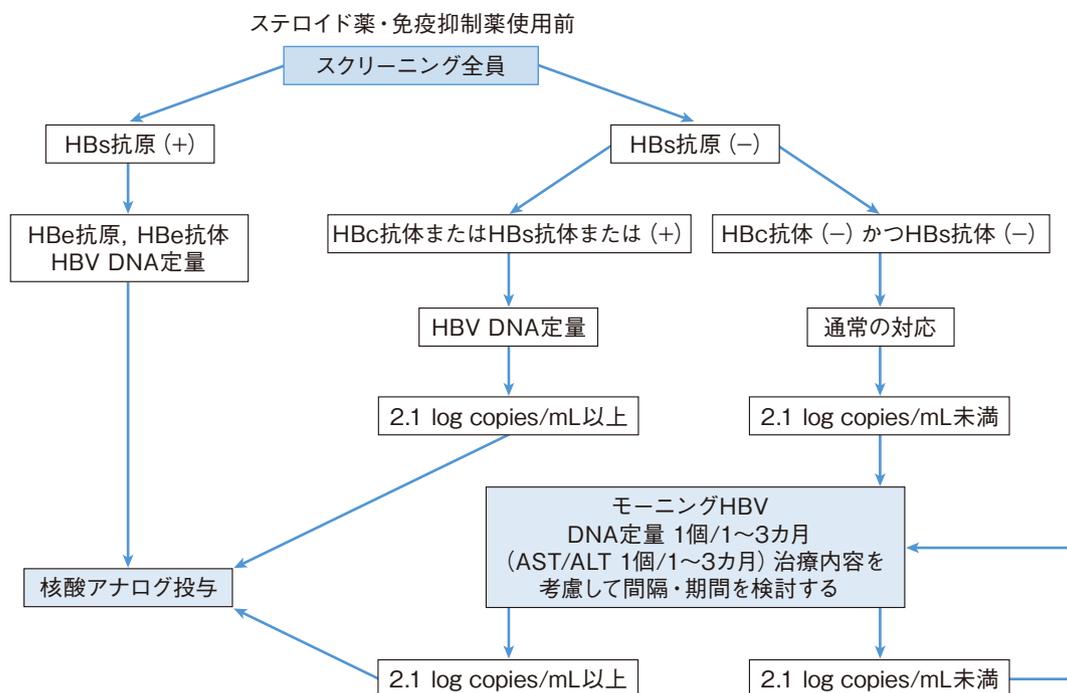


図1 スクリーニングと治療の方法(二次資料c)より引用, 改変)

2016年5月に期間を限定せず検索した。

70件の文献より, タイトルおよび抄録を検討したが, 本CQに有用な論文はなかった。

### ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011; 5(32): 78-122.
- 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 厚生労働

省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝炎疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓 2009; 50: 38-42.

- 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン. 2013([http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b))

### ● 引用文献

なし

## 【生活指導・食事指導】

### CQ 33 膜性腎症の癌合併率は一般人口より高いのか?

**推奨グレード** なし わが国の膜性腎症の癌合併率は欧米ほど高率ではないが, 一般人口との比較は明らかでない。

### ● 要約

膜性腎症における癌合併頻度は, 欧米とわが国で異なるが, 一般人口との直接の比較はなされておらず不明である。

## ● 背景・目的

膜性腎症(MN)において、ときに悪性腫瘍の合併を認めるが、その頻度について検討した。

## ● 解説

MNにおける癌合併頻度は、諸外国とわが国で異なる可能性があるが、精度の高い推定を行うのに十分なデータは得られていない。

### 1. 諸外国からの報告

MNと悪性腫瘍の合併に関する報告は、欧米からの報告が主体である。2014年に報告された膜性腎症における悪性腫瘍の発生に関する観察研究のシステマティックレビューでは、6つの欧米の研究(n=785)のメタ解析を行い、発生率は10.0%(95%CI 6.1-14.6%)、臓器別には肺癌が最も多く、前立腺癌、血液系腫瘍、大腸癌、乳癌、胃癌・食道癌がそれに続いている<sup>1)</sup>。このレビューで用いられている研究のうちフランスで行われた1994~2001年の後ろ向きコホート研究では、240例のMNのうち24例(10%)に腎生検時あるいは腎生検後1年以内に悪性腫瘍が確認された。これは一般の発症率に比して、男性で9.8倍、女性で12.3倍の高リスクであった<sup>2)</sup>。中国で行われた1985~2005年にMNと診断された390症例の後ろ向きコホート研究では、悪性腫瘍の合併率は3.1%と報告されている<sup>3)</sup>。

### 2. わが国での報告

一方、わが国の主要医療機関にアンケート形式で調査した以前の難治性ネフローゼ症候群の診療指針<sup>a)</sup>では、最終観察までに悪性腫瘍で死亡した症例は、MNで1.2%、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)で1.4%であった。さらに、MNの経過中における悪性腫瘍の併発は3.4%であった。さらに、2012年に日本腎臓学会・腎生検レジストリ(J-RBR)におけるMNの集計データ(平均年齢62.2±14.3)が報告さ

れ<sup>4)</sup>、悪性腫瘍に関連したMNは813症例のうち8例(1.0%)で、固形癌は前立腺癌と膀胱癌の2例のみであった。

日本における一般人口の全悪性腫瘍の罹患率(地域がん登録全国推計による癌罹患データ:2012年)は、同年代(50~75歳)で0.4~1.8%であった<sup>5)</sup>。

これらのデータから、一見すると諸外国と比べMNにおける悪性腫瘍の合併は少なく、一般人口と同程度にみえるが、各々のデータの母集団が異なることから、これらのデータだけで直接本CQに回答するのは困難であると考ええる。

わが国においてMNの癌合併や発生が一般人口より多いかどうかを直接検討した研究はなく、経過中に悪性腫瘍のスクリーニングを積極的に行うかどうかを検討するうえでも今後の重要な課題の1つであると考ええる。

## ● 文献検索

PubMed(membranous glomerulonephritis および neoplasms)で、2016年5月に期間を限定せずに検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。

## ● 参考にした二次資料

- a. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2002; 44: 751-761.

## ● 引用文献

1. Leeaphorn N, et al. Am J Nephrol 2014; 40(1): 29-35.(レベル4)
2. Lefaucheur C, et al. Kidney Int 2006; 70: 1510-7.(レベル4)
3. Zeng CH, et al. Am J Kidney Dis 2008; 52: 691-8.(レベル4)
4. Yokoyama H, et al Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.
5. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975~2012年)<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> [2016年7月7日にアクセス]

## CQ 34 ネフローゼ症候群における安静・運動制限は推奨されるか？

**推奨グレード1D** ネフローゼ症候群における安静・運動制限の有効性は明らかではないので、一律には行わないことを推奨する。

### 要約

ネフローゼ症候群を呈する患者における安静および運動制限の効果を直接的に検証した報告はない。ネフローゼ症候群による血液凝固能亢進や長期臥床による血流うっ滞は、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の危険因子と考えられていることから、過度の安静は好ましくない。深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症予防のための運動は許容される。

### 背景・目的

運動負荷は短期的には蛋白尿を増加させることが多数報告されているが、運動による一時的な変化が、ネフローゼ症候群の尿蛋白量や腎機能などの長期予後に影響し得るかは不明である。ネフローゼ症候群における安静および運動制限の必要性に関して検討を行った。

### 解説

ネフローゼ症候群を呈する患者における安静および運動制限の効果を直接的に検証した報告はない。

Fuiano らの報告によると、非ネフローゼレベルの蛋白尿を呈する IgA 腎症患者に対してトレッドミルによる運動負荷を加えたところ、安静時と比較し運動終了 60 分後には蛋白尿は有意に増加したが、120 分後にはむしろ減少していた。非ネフローゼレベルの蛋白尿を呈する患者の場合は、運動制限の必然性は乏しいと結論づけられている<sup>1)</sup>。また浦上は、慢性腎炎患者 20 名に対して嫌気性代謝閾値相当の運動負荷を 1 回 15 分、1 日 2 回、2 週間継続し、その前後で蛋白尿および CCr を観察した結果、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の群および 2.5 mg/dL 以上の群いずれにおいても、蛋白尿および CCr に有意な変化は示さなかったと報告し

ている<sup>2)</sup>。いずれも非ネフローゼレベルの蛋白尿の慢性腎炎の患者による結果であること、介入から結果の測定までが 10 日ないし 2 週間と短いことから、ネフローゼ症候群の患者での適応には慎重を期する必要がある。

寛解状態にあるネフローゼ症候群患者に関しては、運動制限を支持する臨床的なエビデンスはないと考えられる。むしろステロイド投与中は、肥満症予防やステロイド性骨粗鬆症予防の観点からも、運動療法が必要と考えられる。CKD 成人患者に対する運動訓練について、32 件のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析の結果、定期的な運動を行うことで、有酸素性能力や歩行能力など体力の向上、安静時の収縮期および拡張期血圧の低下、健康関連 QOL などの改善が得られたとの報告もある<sup>3)</sup>。

一方、寛解状態にないネフローゼ症候群患者に対しては、安静が指示されることが多い。しかし、ネフローゼ症候群による血液凝固能亢進や長期臥床による血流うっ滞は、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の危険因子と考えられていることから、過度の安静は好ましくない。深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症予防のための運動は許容されることが考えられる。

### 文献検索

PubMed(nephrosis OR proteinuria, exercise OR bed rest OR sedentary)で、2016年5月に期間を限

定せずに検索し、268 件の文献より、タイトルおよび抄録を検討したが、本 CQ に有用な論文はなかった。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011 ; 53 : 79-122.
- エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 作成委員会・日本腎臓学会編集. 日腎会誌 2009 ; 51 : 905-1066.
- 日本骨代謝学会. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン : 2014 年改訂版. 大阪大学出版会. 2014
- 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 日本骨粗

鬆症学会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版.

- 安藤太三, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009 年改訂版). 日本循環器学会 2008 年度合同研究班報告.

## ● 引用文献

- Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 257-63. (レベル 4)
- 浦上正弘. 奈良医学雑誌 1990 ; 41 : 615-26. (レベル 4)
- Heiwe S, et al. Exercise training for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; (10) : CD003236. (レベル 1)

# CQ 35 ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群に予防接種は推奨されるか?

**推奨グレード 1C** ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ患者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する。

## ● 要約

ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者において、肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種による感染阻止効果を直接検証した報告はない。

しかし、感染リスクが高いことやワクチン接種により予想される利点および安全性を考慮すると、予防接種を行うことが明らかに不適当と考えられる場合を除き、接種が推奨される。一方、免疫抑制療法中の生ワクチン投与は現時点では一定の見解がない。

## ● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、免疫グロブリンや補体成分の尿中喪失から、液性免疫の低下が生じる。また細胞性免疫の低下を示す報告もあり、感染症の発症リスクが高いと考えられている。さらに、治療薬としてステロイド薬および免疫抑制薬が投与されている患者では細胞性免疫の低下が著しく、感染症の発症リスクはより高くなるが、免疫抑制療法により、ワクチン接種の効果が十分に得られないことも懸念されるため、その有効性について検討した。

## ● 解説

### 1. 肺炎球菌ワクチン

ワクチン接種後の抗体価上昇に要する期間を考慮すると、免疫抑制療法を開始する 2 週間以上前に、肺炎球菌ワクチンを接種することが理想であるが、現実には困難なことが多いと考えられる。免疫抑制療法中の肺炎球菌ワクチン接種の有効性に関して検討した。

Fuchshuber らは、ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者を含む小児および若年成人慢性腎臓病 (CKD) 患者 40 例に対して 23 価肺

肺炎球菌ワクチン接種を行い、接種後の抗体価を測定したところ、ネフローゼ症候群の患者では、抗体価の2倍以上の上昇もしくは抗体価200以上が89%に得られた。また接種6カ月後の時点では78%の患者、12カ月後の時点では56%の患者に抗体価の上昇がみられた。接種12カ月後の時点で抗体価が低下していた3例の患者に対して再接種を行ったところ、2例は抗体価の有意な上昇がみられたが、効果は6カ月間持続しなかった。再接種も含めてワクチン接種に関する重大な有害事象は発生しなかった。肺炎球菌ワクチン接種は重篤な有害事象を呈することなく効果的に免疫反応を惹起するが、CKD患者ではワクチン接種後抗体価の低下がみられることがあり、抗体価の測定が必要となる場合もある。またワクチン再接種の効果に関してはさらなる検討が必要であると結論づけている<sup>1)</sup>。肺炎球菌ワクチンに関しては、米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告で、ネフローゼ症候群の患者では、ワクチン接種の感染阻止効果は証明されていないものの、肺炎球菌性疾患の感染リスクが高いことやワクチン接種により予想される利点および安全性を考慮するとワクチン接種が正当化されることから、接種が推奨されている。2009年に発表された日本感染症学会「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」では、65歳以上の高齢者、またはネフローゼ症候群の患者、免疫抑制化学療法(副腎皮質ステロイドの長期全身投与を含む)を受けている患者など、肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険性がきわめて高い場合や、肺炎球菌特異抗体濃度が急激に低下する可能性のある場合は、ワクチン初回接種から5年以上経過した時点で、再接種の対象者としている(小児については、前回接種から3年後に再接種を考慮する)。免疫抑制療法中の肺炎球菌ワクチン接種後の抗体価の推移などは不明な点が多く、初回接種の時期、初回接種から再接種までの期間や、再々接種以降に関しては今後検討が必要と考えられる。

## 2. インフルエンザワクチン

ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者に対するインフルエンザワクチン接種による感染阻止効果を直接検証した報告はない。

一般に、腎疾患患者はインフルエンザ罹患のハイ

リスク者と報告されている。わが国で2009年に新型インフルエンザのパンデミックが問題となった際は、ネフローゼ症候群でステロイド薬や免疫抑制薬の投与を受けているものは、ワクチン接種の最優先対象とされた。米国腎臓データシステム(USRDS)の2007年版年次報告では、Medicareに登録された66歳以上の一般住民とCKD患者へのインフルエンザワクチン接種歴とその後の入院率および死亡率を検討した結果、インフルエンザワクチンを接種したCKD患者は、非接種患者に比較し1~3月までの死亡率が34%低く、入院率が13%低下した。またインフルエンザもしくは肺炎での入院率は12%、菌血症・ウイルス血症・敗血症での入院率は29%、呼吸器系感染症での入院率が7%低下している<sup>2)</sup>。これは粗解析での結果であり、インフルエンザワクチン以外にも感染予防を講じられているか否かなどの背景情報については考慮されていないので、解釈には注意を要する。

予防接種を行うことが明らかに不相当と考えられる場合を除き、ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者への肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザウイルスワクチン接種は推奨される。

## 3. 生ワクチン

免疫抑制薬内服中への生ワクチン接種は添付文書上などでは禁忌になっているが、予防接種ガイドラインでは禁忌ではなく、予防接種要注意者となっている。したがって、現時点では一定の見解がない。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: vaccine, vaccination, pneumococcal disease, influenza, nephrotic syndrome)で2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、今回の改訂に際し、2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011; 53: 79-122.
- エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009 作成委員

- 会・日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.
- c. 日本感染症学会肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会. 臨床医薬 2009; 25: 885-90.
- d. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1-24.
- e. Fiore AE, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-54.

- f. 予防接種ガイドライン (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/guideline/1.html>)

## ● 引用文献

1. Fuchshuber A, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 468-73. (レベル 4)
2. Collins AJ, et al. Am J Kidney Dis 2008; 51: S63-80. (レベル 4)

## CQ 36 ネフローゼ症候群における大腿骨骨頭壊死の予防法はあるのか?

**推奨グレード 2D** ネフローゼ症候群における予防策の検討は見当たらない。ステロイドの使用量を必要最小限とすることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

## ● 要約

ネフローゼ症候群の患者を対象として、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防法を直接検証した報告はない。現在のところ、ネフローゼ症候群においても、ステロイドの過剰な使用を避けることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

## ● 背景・目的

大腿骨骨頭壊死はステロイド治療に伴う重症の合併症であり、一度発症すると股関節痛や歩行障害などからADLを著しく低下させ、外科的治療が必要となる可能性が高い。全身性エリテマトーデス(SLE)や臓器移植患者などを対象とした多数の研究から、1日当たりのステロイド最大投与量やステロイドパルス療法、ステロイド総投与量などと大腿骨骨頭壊死発症との関連性が報告されている。ネフローゼ症候群の治療に必要な最小限のステロイド投与を行うこと以外に、ステロイド療法中の大腿骨骨頭壊死発症を予防し得る手だてがあるか検討を行った。

## ● 解説

ステロイド療法による大腿骨骨頭壊死の発症機序

として、酸化ストレスや血管内皮細胞障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓などの関与が指摘されている。病因として疑われるこれらの因子に対する加療を行うことが予防につながると考えられ、抗凝固療法やスタチン投与などが報告されている。また最近、厚生労働省難治性疾患大腿骨骨頭壊死調査研究班によるメタ解析の結果から、肝性CYP3A活性が低いことがステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死発症のリスクに有意に影響を及ぼすことが報告されている<sup>1)</sup>。

近年のMRIの進歩および普及により、疼痛などで臨床的に大腿骨骨頭壊死が発症する以前に、MRI画像上で大腿骨骨頭壊死の発症が診断できるようになっている。ネフローゼ症候群の患者を対象として大腿骨骨頭壊死の予防法を直接検証した報告はないが、SLEおよび腎移植患者を対象として検討を行った報告がある。

## 1. SLE

Nagasawaらは、SLE患者のステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死に対する抗凝固療法の予防効果を検証している。新規にSLEと診断され、40 mg/日以上プレドニゾン投与が行われた患者60例を対象に、ワルファリン投与群と非投与群で大腿骨骨頭壊死発症の有無を比較した。無症候性的大腿骨骨頭壊死をMRIで評価し、症候性的大腿骨骨頭壊死を単純X線で評価したところ、無症候性的大腿骨骨頭壊死はワルファリン投与群で21%、非投与群で33%であった( $p=0.13$ )。症候性的大腿骨骨頭壊死はワルファリン投与群で4.8%、非投与群で14%であった( $p=0.08$ )。また無症候性的大腿骨骨頭壊死は、89%が3カ月以内に発症していた。大腿骨骨頭壊死発症のリスク因子としては、ステロイドパルス療法が最も影響していた。著者らは、SLE患者のステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死に対して、ワルファリンによる抗凝固療法は予防効果をもつ可能性があると結論づけている<sup>2)</sup>。

## 2. 腎移植

腎移植患者におけるステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の危険性をスタチン投与が軽減し得るかを検証した報告では、2,881例を対象として検討を行い、338例(12%)がスタチン投与を受け、2,543例(88%)がスタチン投与を受けていなかった。スタチン投与群のなかで15例(4.4%)が骨頭壊死を発症し、非投与群の180例(7%)が骨頭壊死を発症した。Kaplan-Meier法での骨頭壊死非発症率の比較では、スタチン使用の有無で有意差はみられなかった。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、スタチン使用は骨頭壊死発症の予測因子とはならず、男性、拒絶反応の回数、若年での移植などが関連していた<sup>3)</sup>。また腎移植後4カ月以内にMRIでバンド像が認められない症例は、その後特発性大腿骨骨頭壊死症は発生していないという報告もある<sup>4)</sup>。

## 3. ネフローゼ症候群

現在のところ、ネフローゼ症候群においても、ステロイドの過剰な使用を避けることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

ステロイド性骨粗鬆症に対して投与されるビスホスホネート薬について、ステロイド誘発性大腿骨骨

頭壊死の発症予防に対する有効性を論じた報告はないが、大腿骨骨頭壊死発症後の進展予防に関しては報告がある。Laiらは<sup>5)</sup>ネフローゼ症候群に対してステロイド投与を行った症例を含む、早期の非外傷性大腿骨骨頭壊死患者40例をアレンドロネート投与群と非投与群に分け経過を比較した。アレンドロネート70 mg/週を25週間投与した群では非投与群と比較し、大腿骨頭の圧潰および股関節全置換術の施行が有意に抑制されたと報告している。一方、Wangらは<sup>6)</sup>ステロイド性を含む48例の大腿骨骨頭壊死患者を、体外衝撃波治療単独群と体外衝撃波治療およびアレンドロネート併用投与の2群に分け、アレンドロネートの上乗せ効果を検証した。その結果、両群で疼痛や関節機能および画像所見に有意差はなく、アレンドロネートの上乗せ効果は乏しいと結論づけている。ビスホスホネート薬の大腿骨骨頭壊死進展予防効果に関して、現時点では統一した見解は得られていない。

## ● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: prevention, osteonecrosis of femoral head, steroid induced osteonecrosis, steroid induced osteonecrosis of the femoral head (ONFH), nephrotic syndrome)で2016年5月までの期間で行った。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013作成委員会・日本腎臓学会編. 日腎会誌 2013; 55: 585-800.

## ● 引用文献

- Kaneshiro Y, et al. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 396-402 (レベル4).
- Nagasawa K, et al. Lupus 2006; 15: 354-7.(レベル3)
- Ajmal M, et al. Orthop Clin North Am 2009; 40: 235-9.(レベル4)
- Kubo T, et al. Magn Reson Imaging 1997; 15: 1017-23.(レベル4)
- Lai KA, et al. J Bone Joint Surg Am 2005; 87: 2155-9.(レベル2)
- Wang CJ, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2008; 128: 901-8.(レベル2)

**CQ 37** ネフローゼ症候群の発症・再発予防に精神的ストレス回避は推奨されるか？

**推奨グレード 2D** 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防に精神的ストレス回避が有効であり、これらの病型では再発予防に精神的ストレス回避を推奨する。ただし、成人ネフローゼ症候群では再発予防に精神的ストレス回避が有効かは明らかでない。

**要 約**

ネフローゼ症候群の新規発症と精神的ストレスとの関係についての報告はいまだないが、小児において精神的ストレスとネフローゼ症候群再発との関係についての報告がみられ、両者の因果関係を強く示唆すると結論づけられている。一方、成人における原発性ネフローゼ症候群の発症・再発と精神的ストレスの因果関係に関する報告はいまだない。

**背景・目的**

これまで、ネフローゼ症候群の再発と精神的ストレスとの関係については、その可能性に関して、客観的な検証はほとんどなされていない。今回ネフローゼ症候群の発症・再発予防と精神的ストレスとの関連について検討を行った。

**解説**

ネフローゼ症候群の新規発症と精神的ストレスとの関係についての報告はいまだないが、小児において精神的ストレスとネフローゼ症候群再発との関係についての報告がみられる。小児ネフローゼ症候群の患者 58 例について、12 歳以上の患者本人および患者の母親計 74 例に対してアンケートによる意識調査を行い、精神的ストレスと再発との関連について検討した報告がある<sup>1)</sup>。それによると、精神的ストレスによる再発の経験があったものは 74 例中 45 例 (61%) であり、逆に精神的ストレスと再発に関係はないとしたものは 74 例中 20 例 (27%) であった。また、精神的ストレスと再発の間に関係があると回答した 45 例のうち、ストレスからの解放によって経過がよくなったかを尋ねたところ、44% が再発しにくくなったと回答し、逆によくならなかったと

の回答が 9%、その他は不明 (47%) という結果であった。両者の因果関係を強く示唆すると結論づけられているが、統計学的な解析はなされておらず、アンケート調査によるものであり、客観性に乏しい。また同一著者による報告で、小児ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群における再発の契機に関する検討がなされている。再発に明らかな契機・誘因があるか否かをアンケートで調査し、契機・誘因としては、感冒罹患、感冒以外の感染症、学校での出来事、怠薬、家庭内の出来事、アレルギー、薬剤減量、睡眠不足などをあげている。35 例の患者に観察期間中 442 回の再発が生じた。そのうち 135 回は誘因があり、296 回は誘因がなかった。誘因としては、感冒および学校での出来事が多かった。誘因がある再発は、定期外来受診間で比較的時期と関係なく生じているが、誘因がない再発は、定期外来受診日の 3 日以内に生じることが多く、McNemar 検定では、同時期の再発はほかの時期と比較し有意に多かった。小児ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群では、感冒罹患や学校での出来事に加え、病院への受診そのものも再発の契機となり得ると考察されている<sup>2)</sup>。また、横断研究ではあるが、カイロの小児病院で Strength and Difficulties Questionnaire を用いてステロイド感受性ネフローゼ症候群、ステロイド依存性ネフローゼ症候

群，ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の4～16歳の患児20名ずつの検討がなされ，ステロイド抵抗性のグループでは統計学的有意差はないが情動的症状，仲間との人間関係，困難さに関する合計スコアがより高く，向社会性スコアは低い傾向にあったという報告がある<sup>3)</sup>。

一方，成人における原発性ネフローゼ症候群の発症・再発と精神的ストレスの因果関係に関する報告はいまだなく，今後の検討課題である。

### ● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: mental stress, prevention, relapse, onset, nephrotic syndrome)

で2016年5月までの期間で行った。

### ● 参考にした二次資料

- a. 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会: 日誌 2005; 109: 1066-75.

### ● 引用文献

1. Takahashi S, et al. J Jpn Pediatr Soc 1996; 100: 72-7.(レベル4)
2. Takahashi S, et al. Pediatr Nephrol 2007; 22: 232-6.(レベル4)
3. Ghobrial EE, et al. Iran J Kidney Dis. 2013; 7(2): 108-16.(レベル4)

## CQ 38 ネフローゼ症候群における脂質制限食は脂質異常と生命予後改善に推奨されるか?

**推奨グレード2C** ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症改善に有効であり推奨する。ただし，ネフローゼ症候群患者の生命予後を改善するかどうかは明らかでない。

### ● 要約

ネフローゼ症候群患者において，低コレステロール食や野菜大豆食による脂質制限が脂質代謝異常を改善させる。しかし，生命予後の改善に効果があるか検証した論文はなかった。

### ● 背景・目的

ネフローゼ症候群による脂質異常症では，高低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール血症や中性脂肪の上昇がみられ，心血管系疾患のリスクの上昇や腎病変の進展につながる。ネフローゼ症候群に対して脂質制限食が脂質異常症や生命予後の改善に有効であるか検討した。

### ● 解説

ネフローゼ症候群の脂質異常症に対して，HMG-CoA還元酵素阻害薬は脂質異常の改善のみなら

ず<sup>1)</sup>，尿蛋白の減少効果<sup>2)</sup>，腎血行動態改善効果が報告されている<sup>3)</sup>。さらに，スタチン投与による内皮細胞機能改善<sup>4)</sup>や，血栓塞栓症予防効果などが報告されている<sup>5)</sup>。しかし，脂質制限食がネフローゼ症候群の脂質異常症に対する有効性を検討した報告は少ない。D'Amicoらは，特発性膜性腎症(MN)で，脂質異常症を合併したネフローゼ症候群患者24例において，たんぱく質制限(0.7 g/kg 体重/日)・脂質制限(全カロリーの30%以下，多価不飽和脂肪酸が豊富)・低コレステロール(200 mg/日以下)を含む食事療法が脂質異常を改善させ，尿蛋白を減少することを報告した<sup>6)</sup>。また高LDLコレステロール血症を有する無治療のネフローゼ症候群20例を対象に，野

菜大豆食(脂質は全カロリーの28%, 蛋白質0.71 g/kg 体重/日, 多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比2.5)の有効性が検討された。8週間の野菜大豆食の間では, LDL コレステロール値は有意に低下し(230 mg/dL→162 mg/dL), 尿蛋白量も減少したが, 野菜大豆食を中止するとLDL コレステロール値と尿蛋白量は上昇した<sup>7)</sup>。

近年, 食生活の欧米化に伴い脂質摂取量は増加しており, 日本人の食事摂取基準(2015年版)では, 肥満, 糖尿病予防や死亡率(コホート研究からの報告)を考慮し, 欧米で低脂質とされているエネルギー比30%未満が望ましいとされている。日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」では, 食事療法として総摂取エネルギーと栄養素配分の適正化が求められ, 高LDL コレステロール血症が持続する場合, コレステロール摂取量の制限(200 mg/日以下), 飽和脂肪酸のエネルギー比率は7%未満, LDL コレステロール低下作用を有する水溶性食物繊維や植物ステロールの摂取などが推奨されている。エビデンスは少ないが, ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症を改善する可能性があり, さらにスタチン製剤を用いて慢性腎臓病(CKD)のLDL コレステロール目標値(LDL-C 120 mg/dL 未満または non-HDL-C 150 mg/dL 未満)に近づけることが重要である。脂質制限食とネフロー

ゼ症候群患者の生命予後の関連を検討した報告はないが, ネフローゼ症候群のなかでも65歳以上の高齢発症である特発性MN患者などは, 心血管疾患(CVD)のリスクが高く, CVDの危険因子としての脂質異常症の治療としてスタチン投与は推奨される。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, dietary fats)で, 2016年5月までの期間で検索した。

## ● 参考にした二次資料

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013作成委員会・日本腎臓学会編. 日腎会誌 2013; 55: 585-800.
- 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 日本動脈硬化学会. 2012

## ● 引用文献

- Rayner BL, et al. Clin Nephrol 1996; 46: 219-24.(レベル3)
- Valdivielso P, et al. Nephrology(Carlton)2003; 8: 61-4.(レベル4)
- Fuiano G, et al. Nephron 1996; 73: 430-5.(レベル3)
- Dogra GK, et al. Kidney Int 2002; 62: 550-7.(レベル4)
- Resh M, et al. Thromb Res 2011; 127: 395-9.(レベル4)
- D'Amico G, et al. Clin Nephrol 1991; 35: 237-42.(レベル4)
- D'Amico G, et al. Lancet 1992; 339: 1131-4.(レベル4)

## ● 要約

食塩制限は、ネフローゼ症候群の浮腫を軽減するために必要である。ネフローゼ症候群では血漿レニン活性(PRA)低下や心房ナトリウム利尿ペプチド(ANP)上昇など体液過剰を示すホルモン異常がみられ、overfilling 仮説による塩分貯留に矛盾しない病態がある。ネフローゼ症候群に対するたんぱく質制限食の有効性に関するエビデンスは十分ではなく、過度のたんぱく質制限は推奨されていない。日本腎臓学会による「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」<sup>a)</sup>では、微小変化型ネフローゼ症候群患者では 1.0~1.1 g/kg 標準体重/日、微小変化型ネフローゼ症候群以外のネフローゼ症候群患者では 0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限が推奨されている。窒素バランスを保つためにネフローゼ症候群のエネルギー摂取量として 35 kcal/kg 標準体重/日が推奨されている。

## ● 1) 食塩制限

ネフローゼ症候群の主な症状は浮腫であり、その成因については、overfilling 仮説と underfilling 仮説が想定されている。overfilling 仮説では、腎疾患自体によりナトリウム再吸収が亢進し、塩分貯留を生じるのに対し、underfilling 仮説では低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧の低下が間質への塩分貯留を促進し、レニン・アンジオテンシン系が活性化されると考える。Rodriguez-Iturbe らは、ネフローゼ症候群患者 9 名の体液量を、健常人や急性腎炎症候群患者と比較しながら、PRA や、ANP を用いて評価した<sup>1)</sup>。ネフローゼ症候群患者は尿中ナトリウム排泄が約 25 mEq/日と低値であるにもかかわらず、PRA は抑制され、ANP は上昇していた。これは健常人で 130 mEq/日のナトリウムを摂取する場合の PRA、ANP と同程度であり、塩分貯留傾向があることが示唆された。しかし、典型的な体液量増加を示す急性腎炎症候群患者では、さらに PRA は抑制され、ANP は上昇しており、ネフローゼ症候群患者

での overfilling 仮説を示唆する結果である。いずれの仮説においても、食塩の過剰摂取は体液量を増加させる危惧がある。

「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007 年版」<sup>b)</sup>では、CKD ステージ 1~3 で尿蛋白量 0.5 g/日以上の場合には 6 g/日未満の食塩制限(ステージ 3 では 3 g/日以上 6 g/日未満)とされている。また、「CKD 診療ガイドライン 2013」<sup>c)</sup>では、尿蛋白と腎機能低下および末期腎不全、CVD と死亡のリスクを抑制するために、3 g/日以上 6 g/日未満の食塩摂取量が推奨されている。ネフローゼ症候群患者の浮腫は上記の両者の機序が関与していると推定されるが、特に腎機能低下例や高血圧を示す患者では循環血漿量が増加していると考えられる。明確なエビデンスは存在しないが、食塩制限食がネフローゼ症候群患者の浮腫軽減に有効であると推測される。

また、2015 年に刊行された Cochrane Database of Systematic Reviews<sup>2)</sup>では、CKD が対象ではあるが、4 つの RCT で高塩分食から低塩分食への変更で、1 日尿蛋白排泄が有意に減少したことを報告し

ている<sup>3~6)</sup>。

## 2) たんぱく質制限

たんぱく質制限食は慢性腎臓病の腎機能低下を抑制することが報告されている。ネフローゼ症候群においては、過去、高たんぱく質食が推奨された時期があったが、過剰なたんぱく質摂取が単に尿中蛋白排泄を増加させるのみであることから、「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」<sup>a)</sup>では「軽度なたんぱく質制限食」とされている。しかし、ネフローゼ症候群で食事療法の効果を検討したエビデンスは少なく、たんぱく質制限食により栄養障害が生じる可能性もある。

ネフローゼ症候群に対する食事療法において、たんぱく質制限食の有効性に関するエビデンスは十分ではない。過去、たんぱく質摂取量と尿蛋白排泄量の変化、窒素バランス、アルブミン合成率の関係が検討された。Kaysenらは、9名のネフローゼ症候群患者において、たんぱく質制限食(0.8 g/kg 標準体重/日)と高たんぱく質食(1.6 g/kg 標準体重/日)の短期間のクロスオーバー試験を行い、たんぱく質制限食は高たんぱく質食に比べて、アルブミン合成率は低下するものの尿中アルブミン排泄量は低下し、血清アルブミン値は上昇することを報告した<sup>7)</sup>。高たんぱく質食ではアルブミン合成率は上昇するが、同時にアルブミンの異化率が亢進して合成率を上回ることも示し、血清アルブミン値はむしろ低下した。一方、たんぱく質制限食(0.7 g/kg 標準体重/日)と普通たんぱく質食(1.1 g/kg 標準体重/日)の3カ月間のクロスオーバー試験では、尿蛋白減少効果に差は認められなかったとする報告もある<sup>8)</sup>。Walserらは、16例のネフローゼ症候群患者に対して、10~20 g/日の必須アミノ酸を含む厳格なたんぱく質制限食(0.3 g/kg 標準体重/日)の有効性を報告した<sup>9)</sup>。GFRが30 mL/分以下の11例は透析を導入されたものの尿蛋白量は減少し、血清アルブミン値は上昇した。GFRが32~69 mL/分の症例も尿蛋白量や血清コレステロール値は減少し、血清アルブミン値は上昇した他、腎機能も保たれたことが示された。また、たんぱく質のなかでも大豆たんぱく質が尿蛋白量を

減少することが報告されている。脂質異常を有するネフローゼ症候群患者において、大豆たんぱく摂取を維持したたんぱく質制限食が脂質異常症とともに蛋白尿を改善し、植物性たんぱく質の有効性を示しているが、同時に行われている低脂肪食の関与も否定できず、今後さらなる検討が必要と思われる<sup>10)</sup>。

「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」<sup>a)</sup>では、ステロイド療法に対する反応性が良好である微小変化型ネフローゼ症候群患者については、厳格なたんぱく質制限は不要であり、1.0~1.1 g/kg 標準体重/日のたんぱく質摂取が推奨されている。微小変化型ネフローゼ症候群以外のネフローゼ症候群患者については、0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限が推奨される。しかし、長期持続する難治性ネフローゼ症候群患者に対するたんぱく質制限食で、至適たんぱく量として栄養学的に安全性を検討された報告はなく、また長期ステロイド療法や膠原病疾患による二次性ネフローゼ症候群など、異化亢進状態にあるネフローゼ症候群患者での有効性と安全性は明らかでない。

## 3) エネルギー摂取

慢性腎不全患者がたんぱく質制限を行ううえで、窒素バランスを保つためには、35 kcal/kg 標準体重/日以上エネルギー摂取が必要であるとされる<sup>11)</sup>。ネフローゼ症候群患者においてもたんぱく異化が進みやすく、十分なエネルギー摂取が必要である。ネフローゼ症候群患者におけるエネルギー摂取量の目安は、たんぱく質制限食の効果と蛋白代謝を検討した報告から推測される。Kaysenらは、ネフローゼ症候群患者5名において、エネルギー摂取量が35 kcal/kg 標準体重/日の条件で、0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限食は尿蛋白量を減少し、アルブミン合成率、窒素バランス、アミノ酸酸化などが保たれることを報告した<sup>7)</sup>。また、Maroniらはネフローゼ症候群の窒素バランスについては、35 kcal/kg 標準体重/日のカロリー摂取下で、0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限食は健常人と同様に窒素バランスを保ち、アミノ酸酸化が抑制されてたんぱく同化が行われることを示した<sup>12)</sup>。さらに Lim

らは、ネフローゼ症候群患者8名の全身ロイシン代謝回転を測定し、エネルギー摂取量 33 kcal/kg 標準体重/日で、たんぱく分解率、ロイシン酸化率や取り込み率などは健常人よりも有意に低値であったが、窒素バランスは正に保たれていると報告した。ネフローゼ症候群はたんぱく質制限食では蛋白代謝回転を抑制して体たんぱくを維持するとしている<sup>13)</sup>。

CKDにおいて、エネルギー摂取の不足は栄養障害につながる可能性がある<sup>14)</sup>。近年、CKDの栄養評価について、International Society of Renal Nutrition and Metabolismは、protein-energy wastingの所見として、血清アルブミン値やコレステロール値の低下、体重減少や筋肉量の減少などをあげている。しかし、ネフローゼ症候群患者では、浮腫による体重の増減、蛋白尿による低アルブミン血症があり、上記による栄養評価に関しては長期的なモニタリングが必要になる。

「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」<sup>a)</sup>では、ネフローゼ症候群のエネルギー摂取量として、35 kcal/kg 標準体重/日を推奨している。「CKD診療ガイド2012」<sup>c)</sup>では、25~35 kcal/kg 標準体重/日としている。ネフローゼ症候群ではステロイド療法が行われることが多く、糖尿病や肥満を合併している状態では、血糖値や体重の変化を考慮しながらエネルギー摂取の制限が必要となる。尿蛋白量に応じたエネルギー摂取の付加については明らかでない。

## ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, diet, sodium-restricted)で、2012年7月までの期間で検索した。また、今回の改訂に際し、2016年5月に論文をハンドサーチし、まとめた。

## ● 参考にした二次資料

- a. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎会誌 1997; 39: 1-37.
- b. 中尾俊之, 他. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2007年版. 日腎会誌 2007; 49: 871-8.
- c. 横野博文, 他. CKD診療ガイド 2012. 日腎会誌 2012; 54: 1031-189.

## ● 引用文献

1. Rodriguez-Iturbe B, et al. *Kidney Int* 1990; 38: 512-7.
2. McMahon EJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2): CD010070.
3. Slagman MC, et al. *BMJ* 2011; 343: d4366.
4. Konishi Y, et al. *Hypertension* 2001; 38: 81-5.
5. McMahon EJ, et al. *BMC Nephrol* 2012; 13: 137.
6. Vogt L, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 999-1007.
7. Kaysen GA, et al. *Kidney Int* 1986; 29: 572-7.
8. D'Amico G, et al. *Clin Nephrol* 1991; 35: 237-42.
9. Walser M, et al. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 354-64.
10. D'Amico G, et al. *Lancet* 1992; 339: 1131-4.
11. Kopple JD, et al. *Kidney Int* 1986; 29: 734-42.
12. Maroni BJ, et al. *J Clin Invest* 1997; 99: 2479-87.
13. Lim VS, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1067-73.
14. Fouque D, et al. *Kidney Int* 2008; 73: 391-8.

## 要約

ネフローゼ症候群の治療法を病型別にまとめた。また、記載した治療法の関連エビデンスとなる CQ のステートメントあるいは解説の一部を列記した。さらに、補助療法・支持療法、生活指導・食事指導にかかわる内容に関しても、CQ のステートメントあるいはその解説の一部を列記した。

このガイドラインに提示した治療法は、2002年に厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会によって提示された「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」<sup>a)</sup>、2011年に第2次改訂版として発表された「ネフローゼ症候群診療指針」<sup>b)</sup>に示された治療指針を参考に作成している。わが国あるいは海外ですでに発表されたエビデンス論文を基に、新しい考え方も盛り込んでいる。

残念ながら提示した CQ が治療法、あるいは治療アルゴリズムすべてを論理的に支持するようにはなっていない。可能な限り、ここに提示した治療法や治療アルゴリズムに沿った判断の参考となるように CQ は設けられている。

現在、ネフローゼ症候群は患者が高齢化しており、かつ内科的合併症も多く有するようになってきている。したがって、個々の患者の治療法に関しては必ずしもガイドラインに示された治療法を遵守する必要はなく、個別的対応も必要であると考えられる。

また、薬剤の使用法に関しては、「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」、「ネフローゼ症候群診療指針」の内容を参考として、本ガイドライン作成委員による意見も加えて記載している。必ずしも海外の論文に記載された薬剤選択、あるいは薬剤治療量は日本人にそのまま適応できるものではないと判断している。

なお、保険適用外の治療薬は、2015年ガイドライン改訂時点での判断に基づくものであり、将来的には保険適用薬に変更となる可能性もある。

### 1) 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の治療(図 1)

#### 1. 初期治療

初期治療量としてプレドニゾロン 0.8~1 mg/kgBW/日(最大 60 mg)相当で開始し、寛解後 1~2 週間持続して使用する。したがって初期量を 2~4 週間程度持続する。その後 2~4 週ごとに 5~10 mg ずつ

漸減する。5~10 mg/日に達したら、再発をきたさない最小量で 1~2 年程度漸減しながら継続し中止する。ステロイドパルス療法は安易に選択するのではなく、経口ステロイドの吸収障害が予測される際に使用を考慮する。

- MCNS では初回の経口ステロイド療法により高い寛解率が得られる (CQ 1)。
- MCNS に対する経口ステロイド薬単独使用は、急

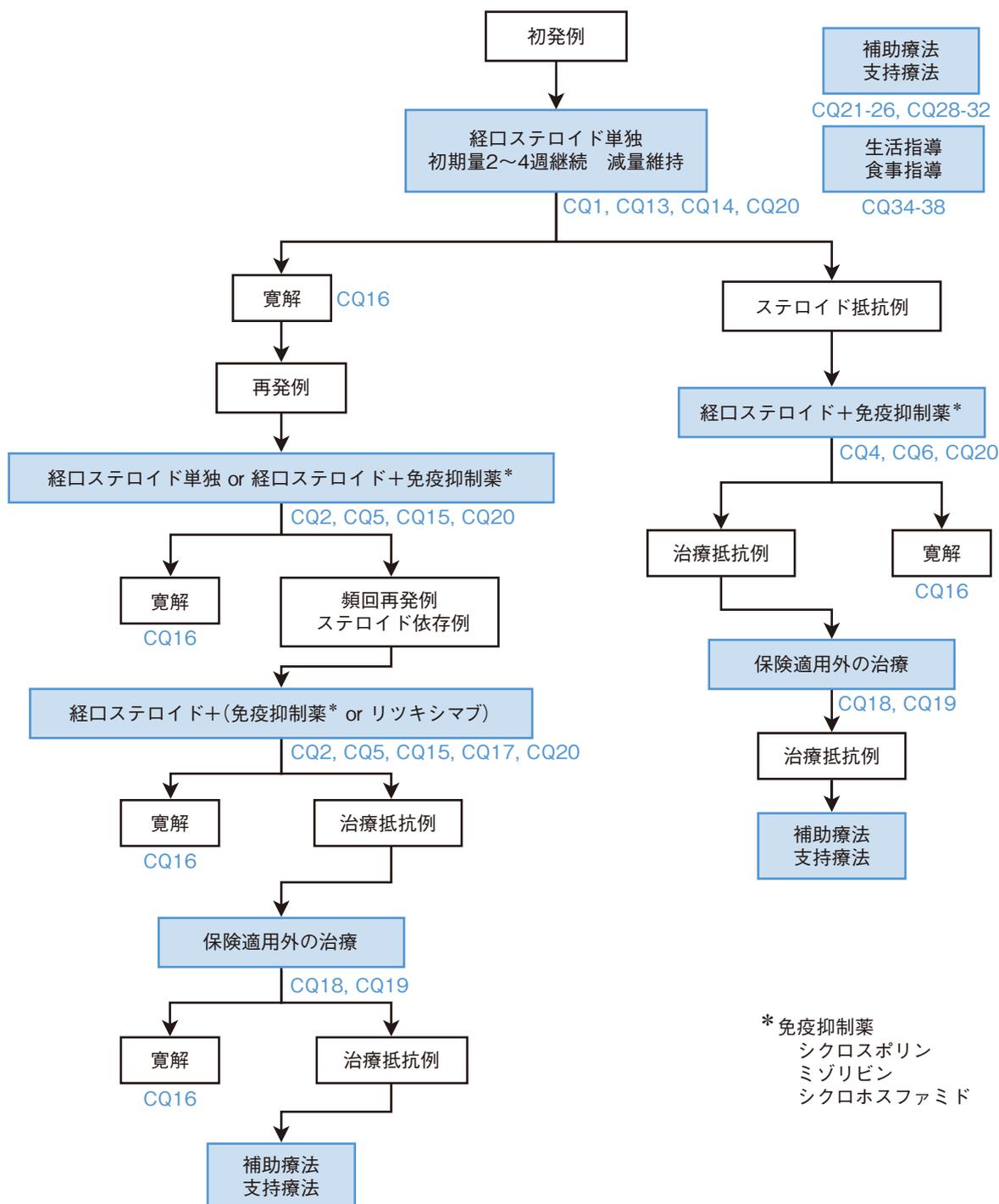


図1 MCNSの治療

性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される(CQ 1).

- ステロイドパルス療法は、重篤な腸管浮腫など経口ステロイドの内服吸収に疑問がある病態での使用を考慮する(CQ 1).

- 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイドの経静脈的投与を考慮してもよい(CQ 13).
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用軽減のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 14).

- 寛解後のステロイド療法維持期間を設けることを推奨する。維持療法期間に関しては病型と個々の病態に応じて判断することを提案する(CQ 16)。

## 2. 再発例

ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する。

- ネフローゼ症候群再発時の副腎皮質ステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する意見に分かれている(CQ 15)。

## 3. 頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗例

ステロイドに加えて、免疫抑制薬(シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kgBW/日、またはシクロホスファミド 50~100 mg/日、またはミゾリビン 150 mg/日)を追加投与する。シクロスポリンはトラフ値を測定しながら調節するが、近年は1日1回食前投与を行い、C2 レベルなどにより管理する方法も提案されている。

(ミゾリビンの有効性は成人では十分に確認されていないが、小児で有効性が確認されており治療選択薬として記載した)

(免疫抑制薬を使用する際は、年齢、合併症などを考慮して慎重に使用する。合併症発現は高齢者で多くなる)

- MCNS に対するシクロスポリンとステロイドの併用は、再発例において尿蛋白減少に有効であり推奨する(CQ 2, 5)。
- 成人の MCNS あるいは巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少に有効であり推奨する(CQ 5)。
- ミゾリビンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが、成人の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし、症例により使用が考慮される(CQ 5)。
- ステロイド抵抗例に関してもシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少に対してはある程度有効である(CQ 4, 6)。

- ステロイドおよび免疫抑制薬(シクロスポリンまたはシクロホスファミドまたはミゾリビン)の併用によっても頻回再発型およびステロイド依存性を示す MCNS にはリツキシマブの投与を考慮してもよい。ただし、成人発症例に対する有効性・安全性は確立されていないため、慎重に投与・経過観察する必要がある(CQ17)。

- 高齢者ネフローゼ症候群に対するステロイドを含む免疫抑制治療では感染症や糖尿病発症のリスクが高く、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する(CQ 20)。

## 4. 保険適用外(2017年ガイドライン作成現在)の治療薬

通常の保険適用範囲の治療薬を使用しても抵抗性を示す症例やステロイドの減量に伴い頻回に再発をきたす症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンの使用が考えられるが、これらの薬剤の尿蛋白減少、腎機能低下抑制に対する有効性はエビデンスが少なく明らかではない。ミコフェノール酸モフェチルでは、特に小児例の頻回再発型 MCNS に対してシクロスポリンを超える効果は見出されていないが、再発抑制効果がある可能性はあり、投与を考慮してもよい。アザチオプリンでは、ステロイド抵抗性または頻回再発型のネフローゼ症候群に有効であったという報告が散見されるが、プラセボとの差がないという報告もあり、少なくとも免疫抑制薬のなかでの第一選択薬としては推奨されない(CQ 18, 19)。

## 2) 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療(図 2)

### 1. 初期治療

初期投与量として経口プレドニゾロン(PSL)1 mg/kgBW/日(最大 60 mg/日)相当で、2~4 週程度継続して治療を開始する。蛋白尿の重症例、全身浮腫が著明な例ではステロイドパルス療法も考慮される。寛解導入後は MCNS に準じて減量する。

- FSGS に対して、経口ステロイド療法は 20~50% 台の寛解導入率を示す。よって第一選択薬として

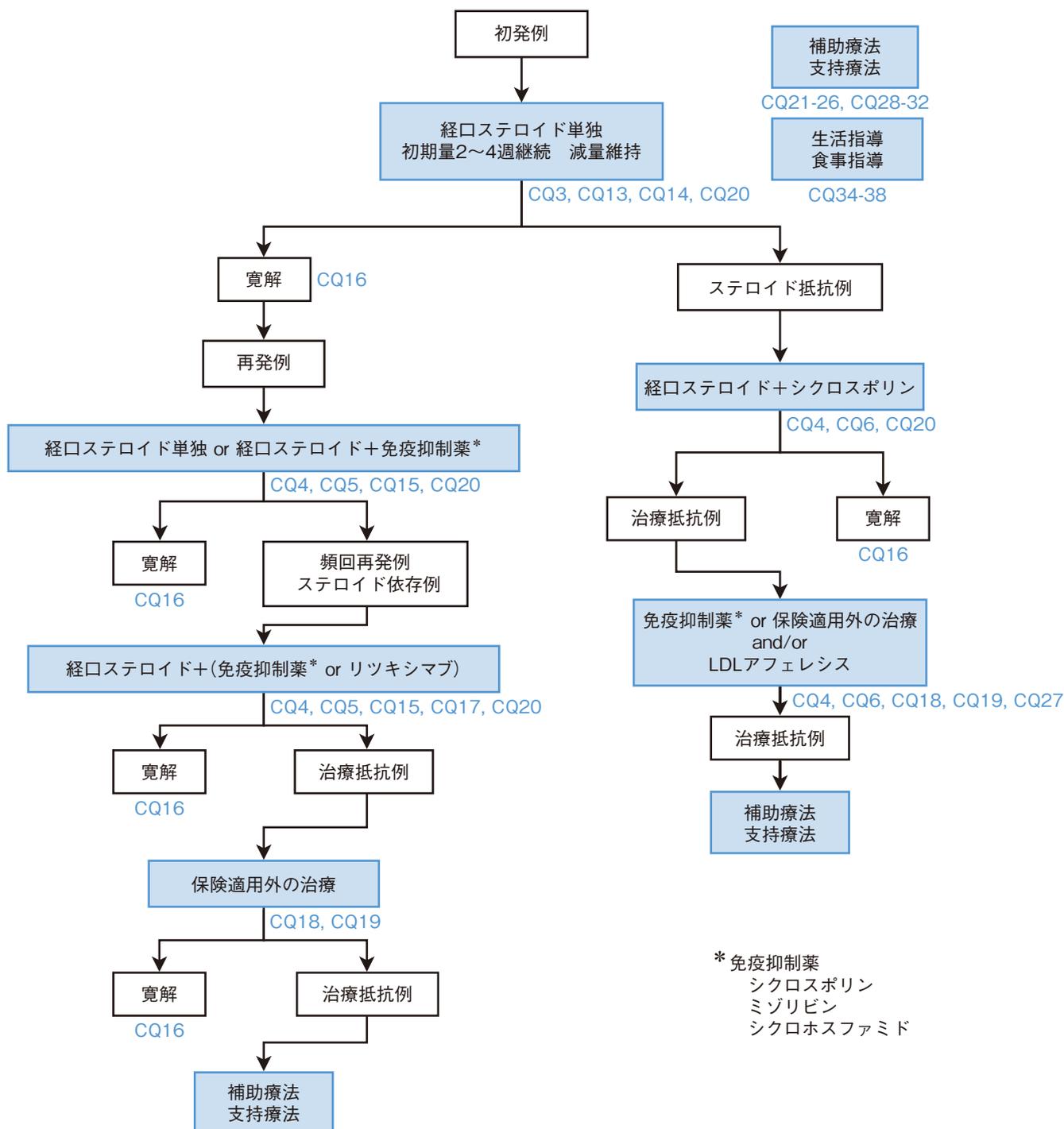


図2 FSGSの治療

使用することは妥当と考えられる(CQ 3).

- ステロイドパルス療法は、腸管浮腫が顕著な重症例で考慮されることがある(CQ 3).
- 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例では、ステロイドの経静脈的投与を考慮してもよい(CQ

13).

- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用軽減のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 14).
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はな

いが FSGS での観察研究では、平均 6 カ月間続けられている (CQ 16).

- 高齢者ネフローゼ症候群に対するステロイドを含む免疫抑制治療では感染症や糖尿病発症のリスクが高く、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する (CQ 20).

## 2. 再発例、頻回再発例、ステロイド依存例

ステロイド治療にもかかわらず頻回再発・ステロイド依存を示す例に対しては、シクロスポリン 1.5～3.0 mg/kgBW/日を併用する。

- FSGS の再発例、特に頻回再発例に関しては、ステロイド単独治療よりステロイドとシクロスポリンの併用を選択する (CQ 5, 15, 20).
- 成人の巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少に有効であり推奨する (CQ 5).
- ミゾリビンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが、成人の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし、症例により使用が考慮される (CQ 5).
- ステロイドおよび免疫抑制薬 (シクロスポリンまたはシクロホスファミドまたはミゾリビン) の併用によっても頻回再発型およびステロイド依存性を示す FSGS にはリツキシマブの投与を考慮してもよい。ただし、成人発症例に対する有効性・安全性は確立されていないため、慎重に投与・経過観察する必要がある (CQ17).

## 3. ステロイド抵抗例

4 週以上のステロイド治療にもかかわらず、完全寛解あるいは不完全寛解 I 型 (尿蛋白 1 g/日未満) に至らない場合はステロイド抵抗性としてシクロスポリン 3.0 mg/kgBW/日程度から併用を開始し、用量を調整する。

- ステロイド抵抗性の FSGS に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、ステロイド単独より尿蛋白減少効果に優るともいわれる。ただし、シク

ロスポリンの長期使用においては副作用に注意する必要がある (CQ 4).

- 尿蛋白減少に対して、シクロスポリン以上の効果がミゾリビン、シクロホスファミド、クロラムシル、またはミコフェノール酸モフェチルにあるか否か明らかではない (CQ 6).
- LDL アフェレシスは、高 LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し一部の症例で有効であり、高 LDL コレステロール血症を伴うステロイド抵抗性の FSGS に対して考慮してもよい (CQ27). (LDL アフェレシスの保険適用は治療抵抗性 FSGS のみ)
- 高齢者ネフローゼ症候群に対するステロイドを含む免疫抑制治療では感染症や糖尿病発症のリスクが高く、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する (CQ 20).

## 4. 保険適用外 (2017 年ガイドライン作成現在) の治療薬

- 通常の保険適用範囲の治療薬を使用しても抵抗性を示す症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるアザチオプリン・ミコフェノール酸モフェチルの使用が考えられるが、これらの薬剤の尿蛋白減少、腎機能低下抑制に対する有効性はエビデンスが少なく明らかではない。ミコフェノール酸モフェチルではステロイド抵抗性を示す FSGS に対して有効である可能性はあり、何らかの理由でシクロスポリンなどの免疫抑制薬が使用できない場合に考慮してもよい (CQ18).
- アザチオプリンは FSGS に対する治療に関してステロイド減量効果が示唆される弱いエビデンスがあり、シクロスポリンなどの免疫抑制薬が使用できない場合に考慮してもよい (CQ 19).

## 3) 膜性腎症の治療

### 1. 初期治療

従来、わが国の治療指針ではネフローゼ型膜性腎症の初期治療として経口プレドニゾロン (PSL) 0.6～

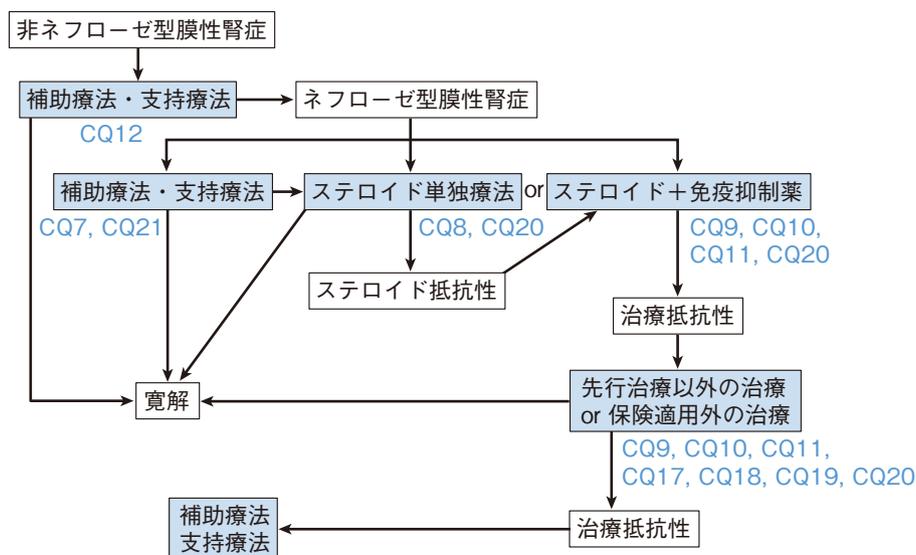


図3 膜性腎症の治療

0.8 mg/kgBW/日を4週間投与し、ステロイド抵抗性の場合に免疫抑制療法を併用することが推奨されてきた。しかし、エビデンスに乏しいため、本ガイドラインでは図3に示すように、補助療法・支持療法、副腎皮質ステロイド単独療法、副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用療法を横並びとした。免疫抑制薬のなかではシクロホスファミドのエビデンスが最も強いが、わが国では副作用の懸念からシクロスポリンを第一選択とする場合が多い。ただし、保険診療上はシクロホスファミド、シクロスポリン、ミゾリピンいずれも初期治療に使用することは認められていないので注意が必要である(ステロイド抵抗性は、4週以上の副腎皮質ステロイド治療で蛋白尿がネフローゼ域から改善しないものを指す)。

- ネフローゼ型膜性腎症に対して無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法で、一部の症例に対しては尿蛋白減少効果が得られる。しかし、高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く、注意が必要である(CQ7)。
- 膜性腎症に対する副腎皮質ステロイド単独治療は、支持療法群と比較して尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果に関して優れているとはいえない。副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用、副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用と比較すると蛋白尿減少効果は劣っているとされる(CQ8)。

- 日本人を対象とした観察研究では副腎皮質ステロイド単独治療は支持療法と比較して、有効とされているものもある(CQ8)。
- ステロイド抵抗性あるいは初期治療の膜性腎症に対して、副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用は、副腎皮質ステロイド単独に比べて尿蛋白減少と腎機能低下抑制に効果があることが報告されている。しかし、進行性に腎機能が低下する膜性腎症に対する有効性は明らかではない(CQ9)。
- 膜性腎症に対して、副腎皮質ステロイドに加えてミゾリピンを使用すると、尿蛋白減少効果があることが報告されている。しかし、症例数の多いランダム化比較試験にて効果は確認されていない。なお、ミゾリピンは腎不全患者では減量の必要があるため、その点は使用上注意を要する(CQ10)。
- 欧米では、副腎皮質ステロイド単独療法に比して副腎皮質ステロイドとアルキル化薬の併用療法が寛解導入には有効であるとされている。しかし、後ろ向き研究ではあるが日本人では同等であるとする報告がある。アルキル化薬は副作用の頻度が高いことに注意する必要がある(CQ11)。
- 膜性腎症に対する免疫抑制療法の維持期間に明確なエビデンスは存在しない。治療の維持期間に関しては病型と個々の病態に応じて判断する(CQ18)。

- リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンは治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない(CQ19, 20, 21).
- 高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、尿蛋白減少に対する効果は若年と同等とする報告もある。しかし、副作用の発現頻度は若年者より高いので注意が必要である。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する(CQ22).

## 2. 治療抵抗性

副腎皮質ステロイドで4週以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1g/日未満)に至らない場合は、ステロイド抵抗性として免疫抑制薬、シクロスポリン、またはミゾリビン、またはシクロホスファミドの併用を考慮する。初期治療として、いずれかの免疫抑制薬と副腎皮質ステロイドにより完全寛解あるいは不完全寛解I型に至らない場合は、ほかの免疫抑制薬を考慮する。保険適用外の治療適応については明らかでない。

## 3. 非ネフローゼ型膜性腎症

- 非ネフローゼ型膜性腎症に対するRA系阻害薬は一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる可能性があるが、腎機能低下抑制に対する有効性は明らかではない(CQ12).
- 非ネフローゼ型膜性腎症に対する脂質異常症改善薬や抗血小板薬の尿蛋白減少や腎機能低下抑制に対する有効性は明らかでない(CQ12).

## 4) 膜性増殖性糸球体腎炎

- 小児では特発性膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。成人では有効性は明らかでないが、一部の症例ではステロイド療法を行うことを考慮してもよい(CQ13).

表1 補助療法・支持療法・その他

RA系阻害薬	CQ21
利尿薬	CQ22
アルブミン製剤	CQ23
抗血小板薬・抗凝固薬	CQ24
スタチン製剤	CQ25
エゼチミブ	CQ26
LDLアフェレシス	CQ27
体外限外濾過療法(ECUM)	CQ28
ST合剤	CQ29
免疫グロブリン製剤	CQ30
抗結核薬	CQ31
B型肝炎	CQ32

## 5) 補助療法・支持療法(表1)

### 1. RA系阻害薬

- 高血圧を合併するネフローゼ症候群に対して、RA系阻害薬の投与を推奨する(CQ21).

### 2. 利尿薬

- 浮腫を合併したネフローゼ症候群の患者に対して経口利尿薬、特にループ利尿薬を投与することを提案する。浮腫を合併したネフローゼ症候群で経口利尿薬の効果が不十分な患者に対して、静注利尿薬を投与することを提案する(CQ22).

### 3. アルブミン製剤

- ネフローゼ症候群の患者に対してアルブミン製剤の投与を行わないことを推奨する。ネフローゼ症候群で重篤な循環不全や大量の胸水・腹水を呈する患者に対してアルブミン製剤を投与することを提案する(CQ23).

### 4. 抗血小板薬、抗凝固薬

- ネフローゼ症候群の蛋白尿に対して抗血小板薬・抗凝固薬を投与しないことを推奨する。ネフローゼ症候群の血栓予防に対して抗凝固薬を投与することを提案する。ネフローゼ症候群の血栓予防に対して抗血小板薬を投与しないことを推奨する(CQ24).

### 5. スタチン製剤

- スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善に有効であり、使用を推奨する。ただし、心血管系疾患の発症を予防し生命予後改善効果があるかは明らかでない(CQ25).

## 6. エゼチミブ

- エゼチミブによる単独投与のネフローゼ症候群における脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかではなく、推奨しない(CQ 26).

## 7. LDL アフェレシス

- LDL アフェレシスは高LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し一部の症例にて有効であり、実施を条件つきで提案する(CQ 27).

## 8. 体外限外濾過療法(ECUM)

- 薬物療法によるコントロールが困難な難治性浮腫や腹水に対して、体外限外濾過療法(ECUM)による除水効果が期待されるため使用を考慮する(CQ 28).

## 9. ST 合剤

- ネフローゼ症候群のニューモシスチス肺炎予防に対して、ST 合剤の投与を提案する(CQ 29).

## 10. 免疫グロブリン製剤

- 低ガンマグロブリン血症があるネフローゼ症候群に対して、免疫グロブリン製剤の投与を条件付きで推奨する(CQ 30) (予防治療は保険適用外).

## 11. 抗結核薬

- 潜在性結核感染症を合併した免疫抑制療法中のネフローゼ症候群に対して、抗結核薬の投与を提案する(CQ 31).

## 12. B 型肝炎ウイルス治療

- B 型肝炎ウイルス感染を合併したネフローゼ症候群に対して、肝炎ウイルス治療をしてから免疫抑制療法を開始することを提案する(CQ 32).

## 6) 生活指導・食事指導(表 2)

### 1. 癌スクリーニング

- わが国の膜性腎症の癌合併率は欧米ほど高率ではないが、一般人口との比較は明らかでない(CQ 35).

### 2. 安静・運動制限

- ネフローゼ症候群における安静・運動制限の有効性は明らかではないので、推奨しない(CQ 36).

### 3. ワクチン接種

- ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ患

表 2 生活指導・食事指導

安静・運動制限	CQ36
予防接種	CQ37
大腿骨骨頭壊死	CQ38
精神的ストレス	CQ39
脂質制限食	CQ40

者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する(CQ 37).

### 4. ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死

- ネフローゼ症候群における予防策の検討は見当たらない。ステロイドの使用量を必要最小限とすることがステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある(CQ 38).

### 5. 精神的ストレス回避

- 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防に精神的ストレス回避が有効であり、これらの病型では再発予防に精神的ストレス回避を推奨する。ただし、成人ネフローゼ症候群では再発予防に精神的ストレス回避が有効か明らかでない(CQ 39).

### 6. 脂質制限食

- ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症改善に有効であり推奨する。ただし、ネフローゼ症候群患者の生命予後を改善するかどうか明らかでない(CQ 40).

### 7. 生活習慣

ここではアルコール摂取と喫煙に関して扱う。食事、ワクチン接種、運動、ストレスコーピング、脂質制限食については各CQを参照していただきたい。

ネフローゼ症候群を有する患者におけるアルコール摂取に関する知見はほとんどない。「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」では、少量～中等量のアルコール摂取(エタノール10～20g/日程度)はGFRを維持し、蛋白尿を減少させる可能性があり、中等量以上のアルコールの摂取(エタノール20～30g/日以上)は、蛋白尿を発症させる可能性がある、としている。

喫煙については、日本の多施設共同研究において膜性腎症の患者の腎機能低下に喫煙が関連すると報

告している<sup>1)</sup>。種々の疾患のリスクファクターともなるため、禁煙指導は重要である。

### ● 参考にした二次資料

- a. 堺 秀人, 他. 日腎会誌 2002 ; 44 : 751-61.
- b. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. 日腎会誌

2011 ; 53 : 78-122.

- c. 木村健二郎, 他. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン. 2013

### ● 引用文献

1. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014 Jun 25 ; 9(6) : e100835.

## ● 1) 副腎皮質ステロイド

## 1. 作用機序

健常人の1日の副腎皮質ステロイド産生量はコルチゾール約20 mg(プレドニゾロン換算5 mg)で、生体にストレスがかかるとコルチゾール240 mg(プレドニゾロン換算60 mg)まで増加する。副腎皮質ステロイドは、その受容体(glucocorticoid receptor: GR)と結合してAP-1やNF- $\kappa$ Bなどの転写因子の活性を調節し、さまざまなサイトカイン産生に影響を与える。その結果、単球・マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球などの増殖や活性を抑え、免疫抑制作用を発揮する。また、免疫担当細胞からの炎症性メディエータ、サイトカイン、ケモカイン、接着分子の産生を修飾することで、炎症をコントロールしている<sup>1)</sup>。副腎皮質ステロイドの受容体は、正常のヒト糸球体の上皮細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞の核と細胞質に存在している<sup>2)</sup>。

## 2. 有効性の報告

一次性ネフローゼ症候群である微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、膜性腎症(MN)、膜性増殖性糸球体腎炎、活動性の高いIgA腎症に用いられる。また、膠原病など全身疾患に関連した二次性ネフローゼ症候群も適応となる。

## 3. 使用法

ネフローゼ症候群の病状、患者の全身状態などを総合的に判断して、副腎皮質ステロイドの投与量が決められる。生理的な副腎皮質ステロイド(コルチゾール)の分泌のピークは朝にあるため、薬剤も朝を中心に投与される。副腎皮質ステロイドの種類により生物学的活性は異なる(表3)<sup>3)</sup>。短時間型副腎皮質ステロイドは速効性があるが、電解質コルチコ

イド作用も強く、副作用のため長期使用に適さない。腎臓病に対しては、主に中間型のプレドニゾロン(prednisolone: PSL)が使用される。短期間に大量の副腎皮質ステロイドを投与するパルス療法では、プレドニゾロンよりNa貯留作用が少ないメチルプレドニゾロンが用いられる。

ネフローゼ症候群の合併症で腸管浮腫による吸収不良が考えられる場合は、副腎皮質ステロイドの静注薬を考慮する。しかし、内服薬と静注薬の使用量が同等でよいのかどうか、一定の見解はない。

## ▶ A. 経口投与

## a. 連日投与

一般的に、初期投与はプレドニゾロン30~60 mg/日(0.5~1.0 mg/kgBW/日)程度で開始し(最大60 mg/日)、尿蛋白の反応をみながら4~8週間継続後、漸減する。漸減速度は症例によって調節するが、高用量投与時は速やかに(5~10 mg/2~4週)、低用量になれば緩徐に(1~5 mg/3カ月)行う。副腎皮質ステロイドを長期使用すると下垂体-副腎皮質系の機能抑制が起こるため、急激な副腎皮質ステロイド減量は自己の副腎皮質機能の回復が追いつかず、離脱症候群を呈することがある。

## b. 隔日投与

副腎皮質ステロイドを隔日に投与する方法で、連日投与より下垂体-副腎皮質系の機能抑制が少ない。

## ▶ B. ステロイドパルス療法

通常量の副腎皮質ステロイドで寛解導入が困難な症例では、大量の副腎皮質ステロイドを短期間で点滴静注する方法(ステロイドパルス療法、以下パルス療法)が行われることがある。

具体的には、電解質コルチコイド作用の弱いメチルプレドニゾロン500~1,000 mg/日を1~2時間程度かけて点滴する。3日間連続投与を1コースとし、

表3 主な副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性

分類	主なステロイド薬	抗炎症力価	糖質代謝	電解質コルチコイド力価	血中半減期(分)
短時間型	コルチゾール	1	1	1	90
	コルチゾン	0.8	0.8	0.8	90
中間型	プレドニゾロン	4	4	0.8	200
	プレドニゾン	4	4	0.8	200
	メチルプレドニゾロン	5	5	0.5	200
	トリアムシノロン	5	5	0	200
長時間型	デキサメタゾン	25~30	25~30	0	300
	ベタメタゾン	25~30	25~30	0	300

(文献3)より引用)

1~2週間ごとに1~3コース行う。コース間は経口プレドニゾロンを病状に応じて投与する。点滴後の血中副腎皮質ステロイド濃度は経口投与法の約100倍に上昇し、各細胞のGRとの結合はほぼ飽和状態となり、副腎皮質ステロイドの効果が強く発揮されると想定されている。

パルス療法施行時には感染症、大腿骨骨頭壊死、血栓形成促進、体液過剰に注意を要する。乏尿傾向の症例ではパルス療法により急激に尿量が減少することがある。

#### ▶ C. ステロイドカバー

長期的に副腎皮質ステロイドを内服している患者の周術期におけるステロイドカバー、周術期以外でのステロイド追加投与については重症例、軽症例ともにエビデンスが乏しいのが現状であり、評価は確定していない。プレドニゾロン5mg/日より多い量を継続投与されている場合には、相対的副腎機能低下の存在を否定することは困難である。代表的レビューとしてCoursinら<sup>4)</sup>、Cooperら<sup>5)</sup>、Jungら<sup>6)</sup>の論文があり、重症度、手術侵襲の程度による段階的な投与方法が記載されている。

#### 4. 薬物動態

経口ステロイド薬は消化管で70~100%が吸収され、肝臓で代謝された後、腎臓から排泄される。よって、肝不全、腎不全では副腎皮質ステロイドの代謝排泄が阻害され、作用や毒性が増強される可能性がある。また、腸管浮腫が高度の場合、経口ステロイド薬の吸収が阻害され、副腎皮質ステロイドの反応性が低下することがある。副腎皮質ステロイド

は血中から、関節腔内、脳脊髄液に速やかに移行するが、乳汁中への移行はほとんどない<sup>7)</sup>。プレドニゾロン、ヒドロコルチゾンは胎盤で約90%が代謝されるため妊婦に比較的安全に使用できるが、メチルプレドニゾロンは約半分が胎盤を通過するとされる。

#### 5. ほかの薬物との相互作用

副腎皮質ステロイドは多くのほかの薬剤と相互作用をもつため、注意が必要である(表4)<sup>7)</sup>。

#### 6. 副作用

副腎皮質ステロイドの副作用は多方面にわたり、増量時のみならず、減量時にも注意が必要である。主な副作用を表5に示す。副腎皮質ステロイド投与前には、消化管潰瘍病変、感染症、糖尿病、副腎皮質機能、眼科的検索などを行っておくことが望ましい。

投与中、常に注意が必要な副作用は感染症、消化性潰瘍であり、投与早期でみられるのは、不眠、緑内障、精神症状、糖尿病、高血圧、瘡瘡様発疹、満月様顔貌などで、後期にみられるのは白内障、骨壊死、骨粗鬆症などである。特に高齢者では、長期間の副腎皮質ステロイド使用により脊椎圧迫骨折、サルコペニアなどの合併症が起こりやすく、これらの合併症がADLや生命予後に影響することがある。

#### 7. 副作用への対策<sup>8)</sup>

##### ▶ A. 易感染性

一般細菌感染のみならず、結核、ウイルス、真菌、原虫などの日和見感染のリスクが上昇する。特にプレドニゾロン40mg/日以上では厳重な注意が必要である。感染症が発症した場合は、状態によって副

表4 ステロイドとほかの薬剤の相互作用

1. ステロイドの薬効を減弱させる薬物  
リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン, バルビツール系薬剤, ミコナゾール
2. ステロイドの薬効を増強させる薬物  
経口避妊薬(エストロゲンを含む薬剤), トリアゾール系抗真菌薬
3. ステロイドにより効果が減弱する薬剤  
経口糖尿病薬, 経口カルシウム薬
4. 同時投与により起こりやすい合併症と薬剤  
重篤な感染症: 免疫抑制薬  
低カリウム血症: サイアザイド系利尿薬, エタクリン酸, フロセミド, 甘草, エフェドリン  
消化性潰瘍: NSAIDs  
弱毒ワクチンの全身感染症: 生ワクチン

(文献7)より引用, 改変)

腎皮質ステロイドの減量を行う。ガンマグロブリンが低下した患者では、ガンマグロブリン製剤の投与を行うことがある。

#### ▶ B. 骨粗鬆症

ステロイドによる腸管からのCa吸収低下、腎からのCa排泄促進による二次性副甲状腺機能亢進症、骨芽細胞の増殖・機能抑制、破骨細胞の機能亢進などにより、骨粗鬆症が発生しやすくなる。閉経後の女性では特に問題となる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」は、経口ステロイド(プレドニゾロン換算5mg/日以上)を3カ月以上使用する症例では、薬物療法(第一選択はビスホスホネート製剤、第二選択は活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤や遺伝子組換えテリパラチド)を推奨している<sup>9)</sup>。

#### ▶ C. 消化性潰瘍

日本消化器病学会消化性潰瘍診療ガイドライン2015(CQ4-33)にあるように、糖質ステロイドは消化性潰瘍の“発生”のリスクではないとされている。しかし、副腎皮質ステロイドによる胃粘液・プロスタグランジン産生低下、肉芽形成不良により潰瘍が難治性となりやすい。副腎皮質ステロイド使用前に消化管スクリーニングを行い、予防にはプロトンポンプ阻害薬、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬を用いる。投与中も便潜血などによる定期検査を行う。

#### ▶ D. 血栓形成

副腎皮質ステロイドの使用はネフローゼ症候群の血栓形成のリスクを上昇させるため、抗凝固療法を

表5 ステロイドの副作用

1. 副作用  
軽症: 痤瘡様発疹, 多毛症, 満月様顔貌, 食欲亢進・体重増加, 月経異常, 皮下出血・紫斑, 多尿, 多汗, 不眠, 白血球増多, 脱毛, 浮腫, 低カリウム血症  
重症: 感染症, 消化性潰瘍, 高血糖, 精神症状, 骨粗鬆症, 血圧上昇, 動脈硬化, 血栓症, 副腎不全, 白内障, 緑内障, 無菌性骨壊死, 筋力低下・筋萎縮
2. 離脱症候群  
食思不振, 発熱, 頭痛, 筋肉痛, 関節痛, 全身倦怠感, 情動不安, 下痢など

併用することがある。必要があれば出血がないことを確認のうえ、ヘパリン静注、またはワルファリン内服を行う。

#### ▶ E. 脂質異常症

ネフローゼ症候群による脂質異常症を副腎皮質ステロイドは悪化させることがある。

#### ▶ F. ステロイド精神病

症状は不眠、不安、多弁、抑うつなどの軽症から、幻聴、幻視、錯乱、自殺企図などの重症まで幅広い。副腎皮質ステロイドの大量使用(特にプレドニゾロン換算0.5mg/kgBW/日以上)で発症しやすく、減量とともに症状は軽快消失する。副腎皮質ステロイド減量が困難な場合は、向精神薬を用いる。

#### ▶ G. ステロイド糖尿病

副腎皮質ステロイド投与中は、グルココルチコイド作用により用量依存性に糖尿病を発症しやすく、隔日投与より連日投与での発症が多い。空腹時血糖は正常で食後に高血糖になることも多いため、食後の血糖測定が勧められる。

#### ▶ H. 大腿骨骨頭壊死

副腎皮質ステロイドによる血管内皮機能障害が発症機序の1つと考えられ、ステロイドパルス療法により起こりやすい。副腎皮質ステロイド大量投与から発症まで数カ月かかることが多く、パルス療法を受けたことのある症例で、急に股関節痛が生じた場合は本症を疑う。MRIによる精査を行う。

#### ▶ I. B型肝炎再活性化と既感染に対する予防

B型キャリア例の急性増悪では、発症後早期の核酸アナログ治療が有効である。核酸アナログとして

はエンテカビルの使用が推奨される。また、免疫抑制後少なくとも12カ月は核酸アナログ投与を継続すること、および核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察することが推奨される。ただし、HBV再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療での予後は不良であり、発症前の予防投与が必要である。

また、抗HBs抗体、抗HBc抗体が陽性である既感染者に対して、強力な免疫抑制が必要となった場合には、HBV-DNAの測定を行い、陽性の場合には免疫抑制・化学療法を開始する前にB型肝炎ウイルスに対する治療を開始することが望ましい。その後も定期的にHBV-DNAの測定を繰り返すことが推奨される。ウイルスの持続感染が認められた場合には、核酸アナログによるB型肝炎ウイルス治療を行ってから治療をするほうが好ましく、肝臓専門医に相談することを推奨する<sup>10)</sup>。

## 2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬がネフローゼ症候群の治療に用いられるのは、①ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群、②ステロイド依存性ネフローゼ症候群、③頻回再発型ネフローゼ症候群、④ステロイドの高用量使用による副作用のためステロイドが十分量使用できない、などの場合である。

ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は下記に分類される。わが国では、シクロスポリン・ミゾリビン・シクロホスファミドに加え、2014年8月よりリツキシマブが原発性糸球体疾患によるネフローゼ症候群に対して使用可能となった。タクロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、クロラムブシル(日本未発売)など、ほかの免疫抑制薬の多くは原発性糸球体疾患に保険適用をもたない。

- 1) カルシニューリン阻害薬：シクロスポリン、タクロリムス。
- 2) 代謝拮抗薬：アザチオプリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル。
- 3) アルキル化薬：シクロホスファミド、クロラムブシル。
- 4) 生物学的製剤：リツキシマブ。

## 1. シクロスポリン(cyclosporine : CyA)

### ▶ A. 作用機序

カルシニューリンはTリンパ球が刺激されて活性化される際に作用するCa<sup>2+</sup>-カルモジュリン依存性の脱リン酸化酵素で、活性化によりIL-2などのサイトカイン産生を誘導するが、CyAはカルシニューリンを阻害する薬剤である。ネフローゼ症候群では、これまで蛋白尿にかかわる糸球体上皮(足細胞)障害を誘発するT細胞の活性化をCyAが抑制すると考えられてきた。これに加えて、最近の研究では足細胞においてカルシニューリンが引き起こす脱リン酸化をCyAが直接阻止して、尿蛋白減少に導く可能性も示されている<sup>11,12)</sup>。

### ▶ B. 有効性の報告

頻回再発型ネフローゼ症候群<sup>13)</sup>、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する巣状分節性糸球体硬化症<sup>14)</sup>、膜性腎症<sup>15)</sup>で有効性が示されている。

### ▶ C. 禁忌

妊婦・授乳婦(腎移植においては妊婦でも使用されている)。

### ▶ D. 用法

わが国では、ネフローゼ症候群の頻回再発型には1.5 mg/kgBW/日、ステロイド抵抗性には3 mg/kgBW/日を1日2回に分けて経口投与する<sup>16)</sup>。必要有効最小量を6カ月投与し、有効な場合は1年は継続する。頻回再発型ネフローゼ症候群では中止できない場合もあり、長期投与を余儀なくされることもある。また、止むを得ない場合にはステロイド抵抗性と同様、3 mg/kgBW/日までの増量は可能と思われる。一般的にはステロイドに併用するが、糖尿病などでステロイドが使用できないときは単独投与されることもある。しかし、成人微小変化型ネフローゼ症候群の初発例・再発例に対するシクロスポリン単独投与は一定の尿蛋白減少効果があるものの、ステロイド併用に比べて寛解率で劣り、寛解までの時間も有意に長いという報告がある<sup>17)</sup>。また、膜性腎症に対する単独投与では、ステロイドとの併用に比べて再発が多いというデータもある<sup>18)</sup>。最近、均一化されたマイクロエマルジョン製剤の実用化により血中濃度が安定したため、1日1回食前投与を推奨する報告も少なくない<sup>19~23)</sup>。その場合には、初期量

を2 mg/kgBW/日からとし、後述のように血中濃度を測定して、増量が必要であれば3 mg/kgBW/日までの範囲で投与量を調節する。ただし、C2レベルなどによる厳格な管理が必要である。6カ月以上使用して効果がみられない場合は中止する。また、寛解導入後に副作用に備え減量を考慮するが、再発にも注意しなければならない。

#### ▶ E. 薬物動態

CyAの薬理効果と副作用である腎毒性は血中濃度に依存する。CyAは内服後胆汁に排泄され、脂溶性で胆汁酸の影響を受けやすい。このため、当初の剤型では血中濃度は不安定であり、有効血中濃度の目安として、服用前のいわゆるトラフ値(C0)が使用されてきた。これに対して、その後実用化されたマイクロエマルジョン製剤では、食前に服用した場合には吸収は安定し、ほぼ均一なAUC0-4(area under the blood concentration curve)が得られるとともに、ピーク値(Cmax)となる服用後1~2時間の血中濃度(C1-C2)とAUC0-4が相関することも明らかになった<sup>20,21)</sup>。しかし、マイクロエマルジョン製剤でも消化管吸収に個人差があるため、症例ごとに血中濃度を測定し〔therapeutic drug monitoring (TDM): 治療薬物モニタリング〕、至適投与量を決める必要がある。一般に、AUC0-4を繰り返し測定することは困難なため、C2値の測定で十分であり、600~900 ng/mLが好ましい値と考えられる<sup>19)</sup>。これまで一般的に測定されてきたC0に関しては、最近の結果ではAUC0-4との相関は認められない<sup>20)</sup>。

なお、AUC0-4は簡易計算式  $AUC0-4 = 1/2(C0 - C4) + C1 + C2 + C3$  (ng/時/mL) で算出できる。

#### ▶ F. 血中濃度測定方法

CyAの血中濃度は測定法により誤差が生じるので、留意する必要がある。CyAの薬理作用および毒性は未変化体にあり、代謝物にはほとんど認められない。しかし、これまで国内で頻用されてきた測定法であるFPIA法は代謝物にまで交差反応性があり、実際の未変化体濃度より21~27%高い数値を示していた。最近、新しい測定法(RIA法、EMIT法、CEDIA法、ACMIA法)が普及し始めており、それぞれの交差反応性は+10%、+7%、+17%、-1%である。FPIA法から新しい測定法に変更すると、

血中濃度が10~30%低くなるため注意が必要である<sup>24)</sup>。

#### ▶ G. ほかの薬物との相互作用

CyAは多くの薬剤と相互作用がある(表6)。

#### ▶ H. 副作用

腎障害、高血圧、耐糖能障害、多毛、歯肉腫脹、神経障害、振戦などがある。長期間(12~18カ月)を使用する場合は、必要に応じて再腎生検で腎毒性を評価することが勧められている<sup>16)</sup>。CyAは免疫抑制薬と併用した場合、発癌性がみられるという報告もある。CyA単独で発癌性があるかどうか十分には解明されていないが、長期使用する場合は、悪性腫瘍の出現に注意をする必要がある。

#### 2. タクロリムス(tacrolimus : TAC)

TACは原発性糸球体疾患によるネフローゼ症候群に対する保険適用はないが、ループス腎炎のうちステロイド抵抗性または使用困難例に対する適用がある。

#### ▶ A. 作用機序

TACはカルシニューリン阻害薬の1つで、CyAとほぼ同様の作用機序であるが、その免疫抑制作用はCyAより一般的には強いとされる。

#### ▶ B. 有効性の報告

ステロイド依存性MCNS<sup>25)</sup>や巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)<sup>26)</sup>に対して有効性が報告されている。

#### ▶ C. 禁忌

妊婦・授乳婦、CyA、ボセンタン投与中の患者。妊娠中のTAC投与が先天異常または流産の原因となっている可能性は低いとの報告もある<sup>27)</sup>。

#### ▶ D. 用法

ループス腎炎には1.5~3 mgを1日1回夕食後に内服する。

#### ▶ E. 薬物動態

血中半減期は35時間。TACの血中濃度は内服12~15時間後に評価する。翌朝の血中濃度10 ng/mL以上で有害反応が増加する。通常5 ng/mL以下に保つようにする。

#### ▶ F. ほかの薬物との相互作用

CyAとほぼ同様である。併用禁忌薬は生ワクチン、CyA、ボセンタン、カリウム保持性利尿薬である。

表 6 シクロスポリンとほかの薬剤の相互作用(主要なもののみ記載)

## 【併用禁忌薬剤】

生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風疹ワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥 BCG など), タクロリムス(外用薬を除く), HMG-CoA 還元酵素阻害薬(ピタバスタチン, ロスバスタチン), エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン), レニン阻害薬(アリスキレン)

## 【注意を要する併用薬剤】

- ・シクロスポリン濃度を上昇させる薬剤  
アゾール系抗真菌薬, クラリスロマイシン, エリスロマイシン, 非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬(ベラパミル, ジルチアゼム), グレープフルーツジュース, アミオダロン, 高用量副腎皮質ステロイド薬, ノルフロキサシン, 卵巣・黄体ホルモン薬, ダナゾール, アロプリノール, メトクロプラミド, 他
- ・シクロスポリン濃度を低下させる薬剤  
リファンピシン, チクロピジン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, プロブコール, テルビナフィン, セイヨウオトギリソウ, 他
- ・腎障害の副作用を有する薬剤  
ガンシクロピル, アムホテリシン B, ゲンタマイシン, シプロフロキサシン, バンコマイシン, スルファメトキサゾール, ジクロフェナク, インドメタシン, ベザフィブラート, メルファラン(注射), 他

## ▶ G. 副作用

腎障害, 高カリウム血症, 耐糖能障害, 心不全, 不整脈などがある。

## 3. アザチオプリン(azathioprine : AZP)

## ▶ A. 作用機序

AZP は生体内で6-メルカプトプリンに代謝され, プリンヌクレオチド合成を阻害し細胞内グアニジン3リン酸(GTP)を枯渇させる。これによりリンパ球の活性化や増殖を抑制し, サイトカインや抗体の産生を抑制する。

## ▶ B. 有効性の報告

免疫抑制作用は弱い副作用も軽度であるため, シクロホスファミドの後療法などで, 寛解維持薬として使用される<sup>28)</sup>。

## ▶ C. 禁忌

妊婦・授乳婦, 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>以下の患者。

## ▶ D. 用法

わが国ではステロイドとともに 50~150 mg/日(分1~2)で使用される。長期間(1~2年)投与も可能である。

## ▶ E. 薬物動態

血中濃度のピークは内服後2時間で, 半減期は約5時間。

## ▶ F. ほかの薬物との相互作用

生ワクチンのほか, 骨髄抑制などの副作用を増強する可能性のため, フェブキソスタットとトピロキソスタットが併用禁忌となっている。アロプリノール, カプトプリル, ペニシラミン, メサラジン, サラゾスルファピリジンとの併用で骨髄抑制が増強する。ワルファリンや不活化ワクチンの作用が減弱することがある。

## ▶ G. 副作用

骨髄抑制, 肝障害, 間質性肺炎, 悪性リンパ腫, 膵炎, 消化器症状, 感染症, 催奇形性などがあるが, 重篤な状態になることは少ない。

## 4. ミゾリビン(mizoribine : MZR)

## ▶ A. 作用機序

わが国で開発されたプリン代謝拮抗薬。生体内でミゾリビン-5'リン酸に代謝され, *de novo* 系の律速酵素(inosine monophosphate dehydrogenase : IMPDH)を阻害し, 活性化Tリンパ球, Bリンパ球の増殖・機能を抑制する。

## ▶ B. 有効性の報告

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群患児を対象としたランダム化比較試験で再発抑制効果が示されている<sup>29)</sup>ほか, 高用量ミゾリビンによる再発抑制効果も報告されている<sup>30)</sup>。わが国での原発性ネフローゼ症候群に関する市販後調査でも MZR 併用有効例がみられたが<sup>31)</sup>, 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会の成績でも, 膜性腎症においてそれを裏付ける結果が得られた<sup>32)</sup>。また, ステロイド薬のみでは治療困難なループス腎炎に対する保険適用もある。

## ▶ C. 禁忌

妊婦・授乳婦, 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>以下の患者。

## ▶ D. 用法

MZR 1回 50 mg を1日3回, 数カ月経口投与するが, 副作用がない場合2年程度の長期投与も可能である<sup>31)</sup>。MZR が効果を発現するには 1.1 μg/mL 以上の血中濃度が必要と考えられる。しかし, 1回 50 mg を1日3回投与では有効濃度に達しない可能性

があり<sup>32)</sup>, 100~150 mg 1日1回投与, 100 mg 1日2回投与, パルス療法(250~500 mg を週2回)<sup>33)</sup>なども試みられている。腎排泄性のため, 腎機能の程度により減量する。

#### ▶ E. 薬物動態

血中濃度のピークは内服2時間後, 半減期は約2.2時間, 腎排泄は約80%。

#### ▶ F. ほかの薬物との相互作用

生ワクチンは併用禁忌である。

#### ▶ G. 副作用

高尿酸血症, 胃腸障害, 肝機能障害, 血小板減少, 脱毛などがあるが, 腎障害や骨髄抑制の頻度は低い。性腺への影響は不明で, 催腫瘍性は報告されていない。

### 5. ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil : MMF)

#### ▶ A. 作用機序

本薬剤はプロドラッグであり, 体内でミコフェノール酸に代謝された後, MZR とは異なる機序で *de novo* 系の律速酵素 IMPDH を阻害し, 活性化Tリンパ球, Bリンパ球の増殖・機能を抑制する。

#### ▶ B. 有効性の報告

欧米では, ループス腎炎や抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の寛解導入, 維持に有効とされ, わが国においては2015年7月よりループス腎炎に対する保険適用が可能となった。また, 原発性糸球体疾患については, 小児MCNS, FSGS, MNにおける治療成績が報告されているが, CyAよりも有意に有効であるとする報告はなく, 基本的にCyAやシクロホスファミドが継続できない例に使用されることが多い(保険適用外)。

#### ▶ C. 禁忌

催奇形性や母乳中への移行があるため, 妊婦や授乳中の女性への投与は禁忌である。妊娠する可能性のある女性に投与する場合には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

#### ▶ D. 用法

欧米では0.5~2 g/日を数カ月間使用されるが, わが国での腎疾患に対する投与法は確立されていない。MMFの薬物動態は個体間変動が大きいため, 血中濃度を測定しAUCによる投与量の調節が望ま

しい。

#### ▶ E. 薬物動態

血中濃度のピークは内服後1~2時間, 90%が腎排泄性であるため, 腎機能低下時は減量が必要である。

#### ▶ F. ほかの薬物との相互作用

生ワクチンは併用禁忌である。以下の薬剤との併用には注意が必要である。①MMFの血中濃度を上昇させる薬剤(アシクロビル, ガンシクロビルなど), ②MMFの血中濃度を低下させる薬剤(CyA, コレスチラミン, Mg およびAl含有制酸薬, セベラマー, シプロフロキサシン, リファンピシンなど), ③MMFとの併用により効果が減弱する薬剤(不活化ワクチン)。

#### ▶ G. 副作用

消化器症状(下痢, 嘔気, 腹痛), 汎血球減少, 感染症, 不妊, 悪性腫瘍などがある。日本リウマチ学会・日本小児リウマチ学会からは, 治療前・治療中・治療後6カ月は避妊させるべきとのステートメントも出されている。

### 6. シクロホスファミド(cyclophosphamide : CPA)

#### ▶ A. 作用機序

CPAはアルキル化作用によりDNAを架橋し, その合成を阻害することで細胞増殖を抑制する。悪性腫瘍治療薬として使用が始まったが, リンパ球, 特にBリンパ球のDNA合成も阻害し, 細胞性・液性免疫ともに強力に抑制することから, 腎疾患の治療にも使用されている。

#### ▶ B. 有効性の報告

活動性の高いループス腎炎, ANCA関連血管炎, 膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。Ponticelliらによる頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の再発抑制効果に関する検討では, シクロスポリンとともにシクロホスファミドの有効性が示唆される結果であった<sup>34)</sup>。また, その他にも成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する寛解維持効果が後ろ向き観察研究で報告されている<sup>35,36)</sup>。膜性腎症については, わが国における難治性ネフローゼ症候群に関する多施設共同後ろ向き研究でステロイド単独治療を上回る成績は得られなかったが<sup>37)</sup>, やはり

わが国の前向きコホート研究(非コントロール試験)では良好な治療成績が報告されており<sup>38)</sup>, 欧米ではCPAはMNに対して有効であるとされている<sup>39)</sup>. ANCA関連腎炎については, 厚生労働省難治性疾患研究班で一定の条件下で使用が推奨されている<sup>40)</sup>.

### ▶ C. 禁忌

催奇形性, 乳汁中への移行があるため, 妊婦, 授乳中の女性には投与しないことが望ましい. 男性では投与60日を越えると, 精子減少症が発生するリスクがある.

### ▶ D. 用法

#### a. 経口

欧米では2.5~3.0 mg/kgBW/日を8週間使用するが, わが国では副作用防止の観点から50~100 mg/日で8~12週間投与することが多い.

#### b. 点滴静注(IVCY)

経口法とほぼ同等の効果で, 副作用はIVCYのほうが少ないとされる<sup>41)</sup>. わが国ではCPA 500 mgまたは500 mg/m<sup>2</sup>を月1~2回, 1時間以上かけて点滴静注する.

### ▶ E. 薬物動態

血中濃度のピークは内服後1~3時間で, 半減期は約6時間. 腎排泄性であるため, 腎機能低下例では減量する必要がある.

### ▶ F. ほかの薬物との相互作用

ペントスタチンとの併用で錯乱・呼吸困難・低血圧・肺水腫などが認められ, 心毒性により死亡したとの報告があり, 併用禁忌となっている. CPAは肝臓のチトクロムP-450(CYP)で代謝され活性型となるため, CYPの酵素誘導を起こす薬剤(バルビツール, アルコール, フェニトイン, リファンピシン)では薬理作用や毒性が高まる可能性がある. また, アロプリノールとの併用で骨髄抑制が増強する.

### ▶ G. 副作用

骨髄抑制による白血球減少, 悪性腫瘍の発現率が用量依存性に上昇するため, 投与総量を10 g以内にするのが望ましい. 小児および生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には, 男女ともに性腺機能障害のリスクを考慮する必要があり, 投与総量の抑制や他薬の使用を検討する.

投与後2~3週で出現しやすい白血球減少(白血球

数3,500/mm<sup>3</sup>, 好中球1,500/mm<sup>3</sup>以下)では, 日和見感染の危険性が増加するため減量を検討する.

血清コリンエステラーゼ値の低下は無顆粒球症などのCPAの重篤な副作用と関連しており, 200 U/L以下にならないように注意する<sup>42)</sup>.

CPAの代謝産物であるアクロレインは出血性膀胱炎, 膀胱癌の原因となり<sup>43,44)</sup>, 経口投与では連日曝露のため危険性がさらに高くなる. 予防法として, 経口法では朝に服用し日中水分を十分とり, 就寝前は排尿して膀胱を空にすることが勧められる. IVCY法では補液を十分行い尿量を確保する. アクロレインと結合し無毒化するメスナ<sup>45,46)</sup>やビタミンCの併用も有効とされる.

## 7. リツキシマブ(rituximab)

### ▶ A. 作用機序

ほぼすべてのBリンパ球にヒトCD20抗原は発現しており, 抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブは特異的にBリンパ球に結合し, その増殖と機能を阻害する.

### ▶ B. 有効性の報告

主に小児の頻回再発型あるいはステロイド依存型ネフローゼ症候群への有効性が報告され<sup>47)</sup>, 2014年8月に保険適用となった. しかし, 特に成人発症のネフローゼ症候群に対する有効性に関する十分な知見が得られておらず, 使用に際しては十分な注意が必要である.

### ▶ C. 用法

小児には375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大500 mg/回)4回投与(週1回)で使用されるが, 成人には, わが国では500 mg/回を1回<sup>48)</sup>, 海外では1,000 mg/回を2週間間隔で2回投与が有効との症例報告がある<sup>49)</sup>. 1回投与法では効果が弱いとされるが, 投与量や投与方法についてはまだ確立されていない.

### ▶ D. 薬物動態

半減期は約400時間. 本薬剤はマウスとヒトのキメラ抗体のため, 治療経過中に自己抗体が産生される可能性がある.

### ▶ E. 副作用

投与開始後30分~2時間後よりinfusion reaction(アナフィラキシー様症状・肺障害・心障害などを含む)が出現することがあり, 特に初回投与時には高

頻度にみられるため、注意深い観察と対応が必要である。その他、汎血球減少、感染症、多発性白質脳症、B型肝炎キャリアからの再燃などが報告されている。

### 3) 今後の研究課題

ステロイド、免疫抑制薬はネフローゼ症候群の基本的な薬剤として使用されているが、以下の点についてさらに検討が必要と思われる。

- 1) ステロイド投与法の違い(経口連日、経口隔日、静注、パルス療法)による効果、副作用の比較。
- 2) ステロイド・免疫抑制薬の減量法・中止基準。
- 3) 各種免疫抑制薬間での効果、副作用の比較。
- 4) 薬剤の血中モニタリング法の開発(ステロイド薬も含む)。
- 5) 薬剤代謝酵素のSNPと有効性、副作用との関連。
- 6) 薬剤抵抗性の機序。
- 7) 投与前の薬剤感受性指標の確立。

### 引用文献

1. 佐藤文三, 佐藤文三(編). ステロイド薬の選び方と使い方. 東京: 南江堂, 1999: 9-24.
2. Yan K, et al. *Kidney Int* 1999; 56: 65-73.
3. 小林 豊, 横野博史(編)プラクティカル内科シリーズ10 腎炎・ネフローゼ. 東京: 南江堂, 2000: 53-60.
4. Coursin DB, et al. *JAMA* 2002; 287: 236-40.
5. Cooper MS, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
6. Jung C, et al. *Med J Aust* 2008; 188: 409-13.
7. 川合真一, 川合真一(編). ステロイドの上手な使い方. 東京: 永井書店, 2004: 16-22.
8. 近藤大介, 他. *内科* 2004; 94: 41-5.
9. 折茂 肇. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. 2015: 138-9.
10. 坪内博仁, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版): 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝炎疾患の治療の標準化に関する研究」班. 2011.
11. Faul C, et al. *Nat Med* 2008; 14: 931-8.
12. Mathieson PW. *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-4.
13. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
14. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-6.
15. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
16. 高久史磨, 他(監): シクロスポリン, 日本医薬品集 医療薬 2011年版. 東京: じほう, 2010: 1095-102.
17. Matsumoto H, et al. *Intern Med* 2004; 43: 668-73.
18. Alexopoulos E, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127-32.
19. Shirai S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 123-9.
20. Kusaba T, et al. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 52-8.
21. Takeda A, et al. *Nephrology* 2007; 12: 197-204.
22. 齊藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 進行性腎障害に関する調査研究 平成21年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2010: 99-109.
23. 武田朝美, 他. 腎と透析 2005; 59増刊号: 242-6.
24. 打田和治. 今日の新移植 2009; 22: 632-8.
25. Li X, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1919-25.
26. Segarra A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655-62.
27. 萩原大二郎, 他. 今日の新移植 2004; 17: 451-5.
28. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
29. Yoshioka K, et al. *Kidney Int* 2000; 58: 317-24.
30. Fujieda M, et al. *Clin Nephrol* 2008; 69(3): 179-84.
31. Shibasaki T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 117-26.
32. 齊藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書. 2011.
33. Doi T, et al. *Clin Nephrol* 2008; 69: 433-5.
34. Ponticelli C, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-32.
35. Mak SK, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2192-201.
36. Nolasco F, et al. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
37. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-7.
38. Eriguchi M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3082-8.
39. Ponticelli C, et al. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-50.
40. 尾崎承一, 他編. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン. 2011: 46-8.
41. Illei GG, et al. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-57.
42. Imai H, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1240-9.
43. Cox R, et al. *Carcinogenesis* 1988; 9: 463-5.
44. Bryant BM, et al. *Lancet* 1980; 2(8196): 657-9.
45. Vose JM, et al. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1306-10.
46. Hows JM, et al. *Br J Cancer* 1984; 50: 753-6.
47. Iijima K, et al. *Lancet* 2014; 384: 1273-81.
48. Sawara Y, et al. *Clin Nephrol* 2009; 72: 69-72.
49. Hofstra JM, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2100-2.

略 語	欧 文	語 句
MCNS	minimal change nephrotic syndrome	微小変化型ネフローゼ症候群
FSGS	focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化症
MN	membranous nephropathy	膜性腎症
MPGN	membranoproliferative glomerulonephritis	膜性増殖性糸球体腎炎
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
RCT	randomized control (ed) trial	ランダム化比較試験
RAA	renin-angiotensin-aldosterone	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome	
AVP	arginine vasopressin	アルギニンバソプレシン
FF	filtration fraction	濾過比
AKI	acute kidney injury	急性腎障害
LCAT	lecithin cholesterol acyltransferase	レシチン・コレステロール・アシルトランスフェラーゼ
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
HDL	high density lipoprotein	高比重リポ蛋白
SI	selectivity index	選択指数
aHUS	atypical hemolytic uremic syndrome	非典型溶血性尿毒症症候群
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
GBM	glomerular basement membrane	糸球体基底膜
J-KDR	Japan Kidney Disease Registry	腎臓病総合レジストリー
J-RBR	Japan Renal Biopsy Registry	腎生検レジストリー
CF	circulating factor	液性因子
suPAR	soluble urokinase-type plasminogen activator receptor	可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体
PLA2R	phospholipase A2 receptor	ホスホリパーゼ A2 受容体
NEP	neutral endopeptidase	中性エンドペプチダーゼ
AR	aldose reductase	
SOD	superoxide dismutase	
THSD7A	thrombospondin type 1 domain-containing 7A	
DDD	dense deposit disease	デンスデポジット病
IgAN	IgA nephropathy	IgA 腎症
NS	nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
CyA	cyclosporine A	シクロスポリン A
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ARB	angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
MZR	mizoribine	ミゾリビン
SRNS	steroid-resistant nephrotic syndrome	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群
FRNS	frequent relapsing nephrotic syndrome	頻回再発型ネフローゼ症候群
SDNS	steroid-dependent nephrotic syndrome	ステロイド依存性ネフローゼ症候群
RA	renin-angiotensin	レニン・アンジオテンシン
ISKDC	International Study of Kidney Disease in Children	
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
hANP	human atrial natriuretic peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
ECUM	extracorporeal ultrafiltration method	体外限外濾過法
ST	sulfamethoxazole/trimethoprim	
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	米国予防接種試問委員会
USRDS	The United States Renal Data System	米国腎臓データシステム
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA	
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
CPA	cyclophosphamide	シクロホスファミド
TAC	tacrolimus	タクロリムス
AZP	azathioprine	アザチオプリン
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング

GTP	guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
FPIA	fluorescence polarization immunoassay	蛍光偏光免疫測定法
RIA	radioimmunoassay	放射免疫測定
EMIT	enzyme multiplied immunoassay technique	競合的酵素免疫分析法
CEDIA	cloned enzyme donor immunoassay	
ACMIA	affinity column mediated immunoassay	
IMPDH	inosine monophosphate dehydrogenase	イノシン-リン酸脱水素酵素
IVCY	intravenous cyclophosphamide	シクロホスファミド大量静注療法
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

## 索引

<b>A</b>		<b>S</b>		血清アルブミン値	1
acute kidney injury	4	ST 合剤	79,105	血清総蛋白量	1
AKI	4	<b>T</b>		血栓形成	109
azathioprine (AZP)	112	tacrolimus (TAC)	111	血栓症	11,32
<b>B</b>		THSD7A	16	血栓性微小血管症	20
B 型肝炎ウイルス治療	105	<b>U</b>		原発性ネフローゼ症候群	2
B 型肝炎合併ネフローゼ症候群	83	Underfilling 説	3	<b>コ</b>	
B 型肝炎再活性化	109	<b>ア</b>		抗 GBM 抗体型腎炎	20
<b>C</b>		悪性腫瘍	33	抗凝固薬	74,104
cyclophosphamide (CPA)	113	アザチオプリン	64,112	高血圧	11
cyclosporine (CyA)	110	アミロイド腎症	20	高血圧性腎硬化症	20
<b>E</b>		アルキル化薬	52	抗結核薬	82,83,105
ECUM	79,105	アルブミン製剤	72,104	抗血小板薬	74,104
<b>F</b>		アルポート症候群	20	高齢者ネフローゼ症候群	66
FSGS	25	安静・運動制限	87,105	骨粗鬆症	109
FSGS の治療	101	<b>イ</b>		<b>シ</b>	
<b>I</b>		易感染性	108	糸球体性血尿	13
IgA 腎症	20	移植腎	20	シクロスポリン	38,40,49,110
<b>L</b>		一次性糸球体疾患	20	シクロホスファミド	42,113
LDL アフェレシス	78,105	一次性ネフローゼ症候群	2,14	脂質異常症	1,4,109
<b>M</b>		インフルエンザワクチン	89	脂質制限食	93,105
MCNS	23,99	<b>エ</b>		脂質代謝異常	77
mizoribine (MZR)	112	エゼチミブ	77,105	紫斑病性腎症	20
MN	25	エネルギー摂取	96	ジビリダモール	74
MPGN	26	<b>カ</b>		消化性潰瘍	109
MPO-ANCA 陽性腎炎	20	癌合併率	85	食塩制限	95
mycophenolate mofetil (MMF)	113	癌スクリーニング	105	食事指導	95
<b>O</b>		感染症	30	ジラゼブ塩酸塩	74
Overfilling 説	3	感染症関連腎症	20	心血管病	31
<b>P</b>		<b>キ</b>		腎糸球体係蹄障害	1
PLA2R	16	急性腎障害	4	<b>ス</b>	
PR3-ANCA 陽性腎炎	20	急性腎不全	33	スタチン製剤	76,104
<b>R</b>		凝固線溶系異常	4	ステロイド依存性	2,60
RA 系阻害薬	104	強染色性現象	17	ステロイド精神病	109
rituximab	114	胸腹水	11	ステロイド抵抗性	2,44
		<b>ケ</b>		ステロイド糖尿病	109
		結核	82,83	ステロイドの隔日投与	56
				<b>セ</b>	
				生活習慣	105
				精神的ストレス回避	92,105
				責任抗原	16
				潜在性結核	83

全身性浮腫 ..... 56

## ソ

巣状分節性糸球体硬化症  
..... 6,7,25,28,36,39,64  
続発性ネフローゼ症候群 ..... 2

## タ

体液量過剰 ..... 11  
体外限外濾過法 ..... 79,105  
大腿骨骨頭壊死 ..... 90,109  
タクロリムス ..... 43,111  
たんぱく質制限 ..... 96  
蛋白透過性亢進 ..... 1  
蛋白尿 ..... 3,13

## チ

長期治療依存型ネフローゼ症候群 ..... 2  
治療効果判定基準 ..... 2

## テ

低アルブミン血症 ..... 1,3  
低蛋白血症 ..... 1,3

## ト

糖尿病性腎症 ..... 20  
特発性膜性腎症 ..... 16

## ナ

内分泌異常 ..... 15  
生ワクチン ..... 89  
難治性ネフローゼ症候群 ..... 2

## ニ

二次性ネフローゼ症候群 ..... 2,14  
尿蛋白/尿クレアチニン比 ..... 1  
尿蛋白漏出 ..... 1

## ハ

肺炎球菌ワクチン ..... 88

## ヒ

微小変化型ネフローゼ症候群 ..... 6,23,28,36  
ビタバスタチン ..... 76  
非ネフローゼ型膜性腎症 ..... 54  
頻回再発型ネフローゼ症候群 ..... 2,63

## フ

副腎皮質ステロイド ..... 36,39,56,57,107  
——経口投与 ..... 107  
——ステロイドカバー ..... 108  
——パルス療法 ..... 107  
浮腫 ..... 1,3,11

## マ

膜性腎症 ..... 8,25,29,48,64,103

膜性増殖性糸球体腎炎 ..... 8,26,29  
慢性腎臓病 ..... 4

## ミ

ミコフェノール酸モフェチル ..... 62,113  
ミゾリビン ..... 42,51,112

## メ

免疫異常症 ..... 5  
免疫グロブリン製剤 ..... 81,105  
免疫抑制薬 ..... 42  
免疫抑制療法 ..... 83

## ヨ

予防接種 ..... 88,105

## リ

リツキシマブ ..... 60,114  
利尿薬 ..... 71,104

## ル

ループス腎炎 ..... 20

## レ

レニン・アンジオテンシン系阻害薬 ..... 69

## ワ

ワクチン接種 ..... 88,105  
ワルファリン ..... 74

もと しょうこうぐんしんりょう  
エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017

定価 (本体4,000円+税)

2017年6月15日 第1版第1刷発行  
2018年5月25日 第1版第2刷発行

監修.....丸山 彰一  
編集.....厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)  
難治性腎疾患に関する調査研究班  
発行者.....蒲原 一夫  
発行所.....株式会社 東京医学社  
〒101-0051 東京都千代田区神田神保町2-40-5  
編集部.....TEL 03-3237-9113 FAX 03-3237-9115  
販売部.....TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750  
URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail: [hanbai@tokyo-igakusha.co.jp](mailto:hanbai@tokyo-igakusha.co.jp) 振替口座 00150-7-105704  
正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

© Shouichi MARUYAMA, Printed in Japan 2017

印刷・製本/三報社印刷

乱丁、落丁などがございましたら、お取り替えいたします。

・本書に掲載する著作物の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む)は、東京医学社が保有します。

・**JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、一般社団法人出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: [info@jcopy.or.jp](mailto:info@jcopy.or.jp)) の許諾を得てください。

ISBN978-4-88563-282-2 C3047 ¥4000E



ISBN978-4-88563-282-2  
C3047 ¥4000E



9784885632822



1923047040008

定価 (本体 4,000 円+税)

 Nephrotic Syndrome

 IgA

 PKD

 RPGN

 エビデンスに基づく **ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017**



東京医学社