

10

ネフローゼ症候群

(特発性膜性腎症, 一次性巣状分節性糸球体硬化症)

ステートメント

1 特発性膜性腎症の治療原則 **【グレードA】** **◀コンセンサス▶**

予後不良因子(男性, 高齢発症(60歳以上), 発症時の腎機能低下, 糸球体硬化病変, 尿細管間質病変, ネフローゼ症候群の遷延など)を有する患者には, 寛解導入を目標とした免疫抑制療法が推奨される^{a)}.

2 特発性膜性腎症の免疫抑制療法

①ステロイド単独療法は, 寛解導入に用いられる. **【グレードC】** **◀コンセンサス▶**

②シクロスポリンと少量ステロイドの併用療法は, 寛解導入に用いられる.

【グレードA】 **◀コンセンサス▶**

③経口シクロホスファミドとステロイドの併用療法は, 寛解導入に有効である¹⁻⁸⁾.

【グレードB】 **レベル①**

④シクロホスファミド抵抗例では, シクロスポリンと少量ステロイドの併用療法が寛解導入に有効である⁹⁾. **【グレードA】** **レベル②**

3 一次性巣状分節性糸球体硬化症のステロイド療法ならびに免疫抑制療法

①初期治療として, 寛解導入を目標として中等量以上のステロイド(PSL 0.5~2 mg/kg/日)を投与し, 治療反応例では6カ月以上の継続投与が推奨される¹⁰⁻¹²⁾. **【グレードB】** **レベル④**

②初期治療として, もしくはステロイド抵抗例およびステロイド不応例には, 寛解導入もしくは腎機能障害の進行抑制を目的に, シクロスポリンと少量ステロイドの併用療法を6カ月以上継続する¹³⁻¹⁶⁾. **【グレードB】** **レベル①**

解説

1 特発性膜性腎症の治療原則

膜性腎症は成人のネフローゼ症候群の原因として最も頻度の高い疾患であるが, 臨床経過が長く, 自然寛解もしばしばみられることから, 治療の有効性に関する評価が難しく, 十分なエビデンスの

ある治療は少ない. 本症の自然経過は, 欧米では腎生存率が10年で65~90%, 15年で60%とされている一方, 本邦では10年で90%, 15年で80~90%と欧米に比較し良好である. しかし厚生労働省特定疾患調査研究班の調査では, 20年腎生存率は60.5%であり, 長期予後は決して良

好とは言えない^{17, a)}。腎不全に至るリスクは男性、高齢者(60歳以上)、血清Crレベル高値(≥ 1.5 mg/dL)、尿細管間質病変(20%以上)であり、欧米からの報告とほぼ同様であった。また治療反応性と腎予後との間に密接な関係があり、不完全寛解II型と無効例は完全寛解と不完全寛解I型に比して有意に予後不良であった^{17, a)}。したがって、ネフローゼ症候群あるいは不完全寛解II型を呈し、腎機能障害の進行リスクが高い患者は積極的な治療対象と考えられる。

2 特発性膜性腎症の治療

1. ステロイド

ステロイドまたはアルキル化薬の効果を検討した7件のRCTを含む、1968～1993年に行われた32件の研究のメタ解析では、完全寛解導入率はアルキル化薬で改善したが、ステロイドでは改善せず、腎機能障害の進行を抑制しなかった¹⁾。また、1976～1993年に行われたアルキル化薬と対症療法またはステロイドを比較した4件のRCTを含む5件の研究のメタ解析では、アルキル化薬は完全寛解導入率を増加させた²⁾。

さらにステロイドを含む種々の免疫抑制療法の効果について、1966～2003年の網羅的文献検索により、18件のRCTを抽出した大規模なメタ解析が発表されている³⁾。この解析では、ステロイド、アルキル化薬、カルシニューリン阻害薬および代謝拮抗薬それぞれを単独または種々の組み合わせで使用して、6カ月以上観察された1,025例を用いて、各治療法とコントロール間、もしくは各治療法間でアウトカム(死亡、腎死、寛解(完全、部分)、1日尿蛋白排泄量、血清Crレベル、GFR、有害作用)の比較を試みている。この結果、アルキル化薬はプラセボ、無治療およびステロイド単独に比較し、寛解導入に有効であった。一方、ステロイド単独ならびにカルシニューリン阻害薬はプラセボまたは無治療に対し、寛解導入や腎機能障害の進行抑制に関する有効性は認められなかった。

2007年に報告された最新のRCTにおいても、アルキル化薬とステロイドの併用療法は10年間の観察期間において有意な腎機能障害の進行抑制効果を示した⁴⁾。

厚生労働省特定疾患調査研究班における長期予後に関する調査研究では、ステロイド投与群が自然寛解例を多く含むと考えられるステロイドならびに免疫抑制薬非使用群に比し、有意に良好であったことが示されており¹⁷⁾、同研究班より提唱された診療指針においてはステロイドが第一選択薬と位置づけられている^{a)}。複数の後ろ向き研究がその有効性を示唆しており、1979年のAINS collaborativeによるRCTでも、ステロイド単独療法の有効性が示された¹⁸⁾。特に本邦では、初回の寛解導入療法として、ステロイド単独療法が多く選択されている。しかしその後のRCT^{19, 20)}や上述のメタ解析の結果¹⁻³⁾より、その有効性については十分なエビデンスがあるとは言えない。

2. カルシニューリン阻害薬

カルシニューリン阻害薬療法のエビデンスは十分とは言えないが、本邦ではアルキル化薬に比較した場合の安全性から選択されることが多く、最新の総説でも第一選択薬として推奨されている^{b)}。また、アルキル化薬療法に抵抗を示す例では、第二選択薬として適応となる⁹⁾。難治性ネフローゼ症候群の症例において、シクロスポリン(3.5 mg/kg/日、トラフ値125～225 ng/mL)と少量ステロイド(PSL 0.15 mg/kg/日)の併用は、ステロイド単独療法に比較して78カ月時までの寛解率が有意に高値であった⁹⁾。またシクロスポリン単独療法ではステロイドとの併用療法に比較して有意に再発率が高いことから、併用療法が望ましい²¹⁾。なお上述のメタ解析においても、アルキル化薬との比較において、部分寛解率は有意に高値であった(相対危険度; 1.68, 95%信頼区間; 1.06-2.65, $p = 0.03$)³⁾。

3. アルキル化薬

アルキル化薬の投与方法としては、Ponticelliら

のプロトコール(クロラムブチル 0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日), 隔月3クール)がよく知られ, ヨーロッパにおける標準的治療となっている⁵⁾.

クロラムブチルとステロイドの併用プロトコール(メチルプレドニゾロンパルス 1 g×3日間+経口メチルプレドニゾロン 0.5 mg/kg/日(または PSL 0.4 mg/kg/日)×27日間, 引き続きクロラムブチル 0.2 mg/kg/日 (=シクロホスファミド 2.5 mg/kg/日)×30日間, 計3クール)については, 複数の RCT の結果で寛解率および腎機能障害の進行抑制効果に優れ⁵⁻⁷⁾, 10年腎生存率がコントロールの 62% に比して 92% と有意に改善された⁶⁾. またこのプロトコールは, ステロイド単独と比較して早期に寛解導入をもたらした⁷⁾.

アルキル化薬には性腺抑制や発癌のリスクがあり, その適用には注意を要する. 最新の総説では^{c)}, シクロホスファミドの累積投与量が 10~20 g を超えると男女とも性腺抑制の, また 36 g を超えると発癌のリスクが有意に上昇するとされている. 本邦ではクロラムブチルは未承認のため, アルキル化薬はシクロホスファミドが標準とされ, 上記プロトコール中にも変換量を併記した. オリジナルのプロトコールと比較しても, シクロホスファミドによる寛解導入, 腎機能障害の進行抑制効果はほぼ同等であり⁴⁾, 骨髄抑制, 感染, 悪性腫瘍などの有害作用による治療中止は, シクロホスファミドを用いたプロトコールのほうがより少なかった⁸⁾. ただし累積投与量には十分注意し, 治療抵抗例や再発例への漫然とした投与は避ける必要がある.

4. その他の薬剤

1) 合成 ACTH, タクロリムス

近年の新しい治療法として, 合成 ACTH の投与が Ponticelli らのアルキル化薬とステロイドの併用プロトコールと同等の寛解導入率を示すこと²²⁾, またタクロリムス単独療法がコントロールと比較して 30 カ月まで腎機能障害の進行を有意に抑制すること²³⁾が RCT により示されているが,

本邦では保険適用がなく, ステートメントとしては採用しなかった.

2) 代謝拮抗薬(ミゾリビン)

本邦では, ステロイド抵抗例に対して保険診療が認められている. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の日本人患者を対象とし, 従来治療(ステロイド, 抗血小板薬, ACEI)群と代謝拮抗薬(ミゾリビン)併用群を比較した無作為オープンラベル比較試験が報告されている²⁴⁾. 治療開始時にネフローゼ症候群を呈した特発性膜性腎症に限ったサブ解析では, 2年間の観察で寛解(完全寛解ならびに不完全寛解 I 型)導入率は, 代謝拮抗薬併用群(11 例中 6 例)で従来治療群(6 例中 1 例)より良好であったが²⁴⁾, 現時点でのエビデンスは十分とは言えない.

3 一次性巣状分節性糸球体硬化症によるネフローゼ症候群の治療原則

厚生労働省特定疾患調査研究班の調査では, 巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率は 5 年で 85.3%, 10 年で 70.9%, 15 年で 60.9%, 20 年で 43.5% と膜性腎症より不良であった. 腎不全に至る危険因子は血清 Cr レベル高値(1.5 mg/dL 以上)と腎生検所見における尿細管間質病変(20% 以上)で, 膜性腎症と同様, 初期治療に対する反応性が予後規定因子として重要である. 完全寛解あるいは不完全寛解 I 型に至った患者の予後は良好である一方, 治療無効および不完全寛解 II 型にとどまった患者の予後は著しく不良である^{a)}.

また巣状分節性糸球体硬化症の病理組織学的な 5 つの亜型でそれぞれ基礎病態, 治療反応性, 腎予後が異なり^{d)}. 一般に糸球体尖端型亜型(tip variant)では治療反応性と腎予後が良好とされるのに対し²⁵⁾, 虚脱型亜型(collapsing variant)の腎予後は不良である²⁶⁾. 一方, ステロイドによる初期治療に対する寛解導入率は各亜型間に差はなく, 寛解導入例では亜型にかかわらず腎生存率は良好であることから, 初期治療に対する反応性が

より重要であるとする報告もある²⁷⁾。したがって本症によるネフローゼ症候群では，寛解導入を目指した初期治療を積極的に試みるべきである。

なお，難治性例にNPHS2/ポドシン，CD2AP，ミトコンドリア異常症などの糸球体上皮細胞の遺伝子異常の症例が含まれる可能性があるが，これらの対応に関しては本ガイドラインでは扱わない。

4 一次性巣状分節性糸球体硬化症の治療

1. ステロイド

一次性巣状分節性糸球体硬化症によるネフローゼ症候群の治療に関するRCTはきわめて少なく，特にステロイド単独療法に関するRCTはない。ステロイド単独療法についてはこれまでいくつかの観察的研究において¹⁰⁻¹²⁾，PSL(0.5~2 mg/kg/日)を6カ月以上長期投与することにより，30~60%の例で寛解導入が可能であった。この寛解導入率は必ずしも十分と言えないが，本症がしばしば難治性で予後不良であること，初期のステロイド治療に対する反応が重要な予後規定因子となること²⁷⁾を考慮すると，初期治療として寛解導入を目的に，中等量のステロイドを用いることは妥当と考えられる。

2. カルシニューリン阻害薬

ステロイド抵抗例に対する，カルシニューリン阻害薬療法のエビデンスが集積しつつある。低用量ステロイド(PSL 0.15 mg/kg/日)単独療法とシクロスポリン(3.5 mg/kg/日，トラフレベル 125~225 ng/mL)の併用療法を比較したRCTでは，寛解率は26週の観察で，ステロイド単独療法群の4%に比べシクロスポリン併用群で69%と有意に高値であり，104週の観察においてもシクロスポリン併用群が優れていた。早期寛解例の約60%が78週までに再発したが，GFRの50%低下を指標とした腎機能障害の進行は，4年の観察でステロイド単独療法群の52%に比べシクロ

スポリン併用群で25%と有意に抑制され，シクロスポリンの腎機能障害の進行抑制効果が示された¹³⁾。同様に，ステロイド抵抗例およびステロイド/クロラムブチル抵抗例にシクロスポリン療法(5 mg/kg/日，トラフレベル 130~180 ng/mL，最低6カ月間)を行った2群を対象に，寛解導入率と腎生存率を比較したRCTでは，両群とも60%以上に完全または部分寛解が得られ，4年間の観察で腎生存率は両群とも83%であった¹⁴⁾。一方，抗凝固薬単独療法群とシクロスポリン(5~8 mg/kg/日，トラフレベル 300~400 ng/mL)併用群とのクロスオーバー試験では，シクロスポリンによる尿蛋白減少はみられたものの完全寛解例はなく，腎機能障害の進行は同等であった¹⁵⁾。

以上より，ステロイド抵抗例では6カ月以上にわたるシクロスポリン単独療法または少量ステロイドの併用療法が，蛋白尿の減少と腎機能障害の進行抑制に有効であり，第一選択と考えられる。また最近，成人を対象とした初期治療としてもシクロスポリンと少量ステロイドの併用療法が，ステロイド単独療法に比べて，部分寛解導入に優れているとするシステマティックレビューが報告された¹⁶⁾。しかし，シクロスポリン中止後の高い再発率^{13, 28)}，長期投与に伴う腎毒性などの有害事象が問題として残り，寛解を維持しうるシクロスポリン投与期間，用量，投与方法など適切な治療プロトコルの検討が必要である。

3. LDL アフェレシス

LDL アフェレシスは，本邦で3カ月以内に12回まで保険診療が認められている。現時点でRCTによるエビデンスは確立していないが，後ろ向き研究により，ステロイド抵抗例の寛解導入およびステロイド単独療法に比較してより早期の寛解導入および長期予後の改善に優れている可能性が示されている²⁹⁾。現在，本邦において難治性ネフローゼ症候群に対する，LDL アフェレシスの長期効果に関する前向き調査(POLARIS研究)が進行中である。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Hogan SL, Am J Kidney Dis 1995 メタ解析 レベル①	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群に対 するアルキル化薬また はステロイドの効果を 検 討 し, 1968~1993 年に発表された 32 件 (うち RCT を含む 7 件 をメタ解析, 症例対照 研究 22 件を含む全 32 件をプール解析)	アルキル化薬 vs. 無治療 およびステロ イド vs. 無治療. 寛解率をメタ解析な らびにプール解析で, 腎生存率をプー ル解析で評価	ステロイドで完全寛解率改善せず. アルキル化薬 で完全寛解率改善. ステロイド, アルキル化薬とも に腎生存率を改善せず.
2. Imperiale TF, J Am Soc Nephrol 1995 メタ解析 レベル①	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群に対 するアルキル化薬の効 果を 検 討 し, 1976~ 1993 年に発表された 4 件の RCT (202 例), 1 件の非 RCT (26 例)	アルキル化薬 (シクロホスファミドまたは クロラムブチル) vs. 対症療法または ステロイド. 1~4 年以上観察, メタ解析で評価	アルキル化薬で寛解率高値. シクロホスファミドと クロラムブチルの効果は同等
3. Schieppati A, Cochrane Database Syst Rev 2004 システマティック レビュー レベル①	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群, 免 疫抑制療法(ステロイド 、アルキル化薬, カル シニユール阻害薬, 代 謝拮抗薬)を受け, 最 低 6 カ月以上観察され た 1,025 例	1966~2003 年 の RCT の み 18 件 (1,025 例) をメタ解析 アウトカム: 死亡, 腎死, 寛解(完全 部分), 1 日尿蛋白排泄量, 血清 Cr レベル, GFR, 有害作用	ステロイド, シクロホスファミドはプラセボまたは無治療 に対し有効性が示されず. アルキル化薬はプラセ ボ, 無治療またはステロイドに対し完全寛解率の み高値. シクロホスファミドはクロラムブチルに対し 有害作用による中止は少ない.
4. Jha V, J Am Soc Nephrol 2007 RCT レベル②	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群	mPSL パルス+経口シクロホスファミド 隔月 3 クール(47 例)vs. 対症療法(46 例), 10 年観察	PSL +シクロホスファミド群で有意に寛解率高値, 腎機能障害進行抑制
5. Ponticelli C, N Engl J Med 1989 RCT レベル②	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群, 血 清 Cr レベル < 1.7 mg/ dL	mPSL (パルス+経口) +クロラムブチ ル隔月 3 クール(42 例)vs. 対症療法 (39 例), 5 年観察	mPSL+クロラムブチル群で有意に寛解率高値, 腎機能障害進行抑制
6. Ponticelli C, Kidney Int 1995 RCT レベル②	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群, 血 清 Cr レベル < 1.7 mg/dL	mPSL (パルス+経口) +クロラムブチ ル隔月 3 クール (42 例) vs. 対症療法 (39 例), 10 年観察	mPSL+クロラムブチル群で有意に寛解率高値, 腎機能障害進行抑制, 腎死抑制
7. Ponticelli C, N Engl J Med 1992 RCT レベル②	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群, 血 清 Cr レベル < 1.7 mg/ dL	mPSL (パルス+経口) +クロラムブチ ル隔月 3 クール (45 例) vs. mPSL (パ ルス+経口) 単独(47 例), 4 年観察	mPSL+クロラムブチル群で寛解の早期化(4 年で 有意差消失)

10. ネフローゼ症候群（特発性膜性腎症，一次性巣状分節性糸球体硬化症）

論文コード	対 象	方 法	結 果
8. Ponticelli C, J Am Soc Nephrol 1998 RCT レベル②	特発性膜性腎症による ネフローゼ症候群，血 清 Cr レベル < 1.7 mg/ dL	mPSL（パルス+経口）+クロラムブチ ル隔月3クール（50例）vs. mPSL（パ ルス+経口）+シクロホスファミド隔月3 クール（45例），3年観察	両群で寛解導入率，再発率に有意差なし．両群と も腎機能障害進行（1/Cr）を有意に緩和（～1年） し，以後腎機能保持（～3年）．治療中止はクロラ ムブチル群 12%（骨髄抑制，感染，悪性腫瘍ほか）， シクロホスファミド群 4.5%（消化器症状ほか）
9. Cattran DC, Kidney Int 2001 RCT レベル②	難治性ネフローゼ症候 群（特発性膜性腎症）， CCr > 42 mL/分/1.73 m ²	シクロスポリン（3.5 mg/kg/日）+低用 量 PSL（0.15 mg/kg/日）（28例） vs. プラセボ+低用量 PSL（23例）， 78週観察	シクロスポリン併用群で寛解導入率（26,78週）が 有意に高値．再発率（52週），腎機能障害進行 （～78週）は両群で有意差なし
10. Banfi G, Clin Nephrol 1991 コホート研究 レベル④	一次性巣状分節性糸 球体硬化症による（成 人）ネフローゼ症候群 患者	PSL 1 mg/kg/日あるいは mPSL パルス+PSL 0.5 mg/kg/日．平均 9.3 カ月投与，平均 57カ月観察	27例中完全寛解 16例，部分寛解 3例
11. Agarwal SK, Nephron 1993 コホート研究 レベル④	一次性巣状分節性糸 球体硬化症による（成 人）ネフローゼ症候群 患者	PSL 1.0 mg/kg/日（38例），平均 6カ 月投与，平均 32カ月観察	38例中完全寛解 12例，部分寛解 8例
12. Rydel JJ, Am J Kidney Dis 1995 コホート研究 レベル④	一次性巣状分節性糸 球体硬化症による（成 人）ネフローゼ症候群 患者	PSL 0.5～1.0 mg/kg/日，平均 6カ月 投与，平均 32カ月観察	30例中完全寛解 10例，部分寛解 5例（平均 3.7 カ月までに），全例 9カ月まで持続
13. Cattran DC, Kidney Int 1999 RCT レベル②	一次性巣状分節性糸 球体硬化症によるネフ ローゼ症候群（成人ス テロイド抵抗性，22%が アルキル化薬にも不応）， CCr > 42 mL/分/1.73 m ²	シクロスポリン（3.5 mg/kg/日）+低用 量 PSL（0.15 mg/kg/日）（26例） vs. プラセボ+低用量 PSL（23例）， 26週投与，平均 200週観察	寛解率：26週でプラセボ群 4% vs. シクロスポリン 群 69%（p < 0.001），104週でシクロスポリン群 有意に良好（p < 0.05）．50%CCr 低下（腎機能 悪化率，4年）：プラセボ群 52% vs. シクロスポリ ン群で 25%（p < 0.05）．再発率：78カ月までに 寛解例の 60% が再発
14. Heering P, Am J Kidney Dis 2004 RCT レベル②	一次性巣状分節性糸 球体硬化症によるネフ ローゼ症候群（ステロイ ド抵抗性），血清 Cr レ ベル < 2.0 mg/dL	ステロイド+シクロスポリン（34例）vs. ステロイド+クロラムブチル（無効例シク ロスポリンに変更）（23例）それぞれ 最低 6カ月治療．4年観察	完全寛解率：23% vs. 17%，部分寛解率：38% vs. 48%，腎生存率：83% vs. 83%．いずれも両 群間に有意差なし
15. Walker RG, Nephron 1990 クロスオーバー試験 レベル④	一次性巣状分節性糸 球体硬化症によるネフ ローゼ症候群（ステロイ ド抵抗性），平均 血清 Cr レベル 110 μmol/L， 年齢 7～63歳，9例	治療期（シクロスポリン 5～8 mg/kg/日 +ワーファリン），対照期（ワーファリン単 独）それぞれ 4～6カ月クロスオーバー 試験	治療期間中に有意の尿蛋白減少，血清アルブミ ン増加．完全寛解例なし．血清 Cr は上昇（両期 間で有意差なし）
16. Braun N, Cochrane Database Syst Rev 2008 システマティック レビュー レベル①	一次性巣状分節性糸 球体硬化症による成人 ネフローゼ症候群，免 疫抑制療法（シクロスポ リン，ステロイド，アルキ ル化薬，代謝拮抗薬） を受けた 108例	RCT 4件をメタ解析． アウトカム：寛解（完全，部分），血清 Cr 倍化，有害作用	シクロスポリンと少量ステロイドの併用療法は，ス テロイド単独療法に比べて寛解導入に優れる．

論文コード	対 象	方 法	結 果
17. Shiiki H, Kidney Int 2004 コホート研究 レベル④	1975～1993年に登録された日本人の膜性腎症 949 例	多変量解析により末期腎不全のリスクを検討。また、ステロイド単独療法群(374 例)、シクロホスファミド+ステロイド併用療法群(257 例)と保存的治療群(161 例)の予後を後ろ向きに解析	5, 10, 15 および 20 年腎生存率は, 95.8, 90.3, 81.1 および 60.5%であった。 男性, 年齢(≥ 60), 血清 Cr(≥ 1.5mg/dL), 尿細管間質病変(≥ 20%)が末期腎不全への進行リスクであった。保存的治療と比較し, ステロイド単独およびシクロホスファミド併用療法は有意に腎機能障害の進行を抑制した。
18. AINS collaborative study, N Engl J Med 1979 RCT レベル②	特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群, CCr > 60 L/日/1.73 m ²	PSL 100～150 mg (隔日) 8～12 週 vs. プラセボ, 3 年観察	PSL 群で寛解率高値, 腎機能障害進行抑制
19. Cattran DC, N Engl J Med 1989 RCT レベル②	特発性膜性腎症, 尿蛋白 > 0.3g/日, CCr > 15 mL/分/1.73 m ²	PSL 45 mg/m ² (隔日)6 カ月(81 例) vs. 無治療(77 例), 平均 5 年観察	蛋白尿減少, 腎機能障害抑制に有意差なし
20. Cameron JS, Q J Med 1990 RCT レベル②	特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群, CCr > 31 mL/分/1.73 m ²	PSL 125～150 mg(隔日)8 週間(52 例)vs. 無治療(51 例), 3 年以上(平均 4 年 4 カ月)観察	PSL 群で初期(3～6 カ月)に蛋白尿減少も, 3 年で尿蛋白減少量, 血清 Cr レベル, CCr 両群に有意差なし
21. Alexopoulos E, Nephrol Dial Transplant 2006 RCT レベル②	膜性腎症 51 例	シクロスポリン+ PSL 併用療法群(31 例)とシクロスポリン単独療法群(20 例)に割り付け, 12 カ月間観察。完全もしくは不完全寛解症例はシクロスポリンを減量して観察期間を延長した。	12 カ月後の寛解率については併用療養群と単独療法群に有意差は認めなかった。再発率は単独療法群に有意に高かった。
22. Ponticelli C, Am J Kidney Dis 2006 RCT レベル②	特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群, 血清 Cr レベル < 1.9 mg/dL	mPSL (パルス+経口) + アルキル化薬 隔月 3 クール (16 例) vs. 合成 ACTH 12 カ月(16 例) 平均 21.8 カ月観察	両群間で寛解導入率, 治療への反応時間, 再発率, 尿蛋白減少量は有意差なし
23. Praga M, Kidney Int 2007 RCT レベル②	特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群, eGFR ≥ 50 mL/分/1.73 m ²	タクロリムス (18 カ月: 25 例) vs. 対照群 (23 例) (両群とも ACEI/ARB, スタチン併用), 30 カ月観察	タクロリムス群で寛解率有意に高値 (18 カ月まで), 腎不全への進行を有意に抑制 (30 カ月まで)
24. Shibasaki T, Clin Exp Nephrol 2004 RCT レベル②	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 236 例	従来治療群(PSL, RA 阻害薬, 抗血小板薬, 抗凝固薬)とミゾリビン併用治療群に割り付け, 2 年観察	血清 Alb レベル 3 g/dL 未満の膜性腎症例(34 例)のサブ解析では, ミゾリビン併用治療群で有意に蛋白尿が減少した。血清 Alb レベル 3 g/dL 以上の群間には有意差はなかった。
25. Stokes MB, Kidney Int 2004 コホート研究 レベル④	一次性巣状糸球体硬化症(糸球体尖端型亜型 47 例, 非ネフローゼ症候群も含む。)	一次性巣状糸球体硬化症(その他の亜型 50 例), 微小変化型(非ネフローゼ症候群も含む 61 例)と臨床的特徴を比較	平均 21.5 カ月の観察で完全寛解率 58.6%, 部分寛解率 13.8%。腎死 1 例のみ。ネフローゼ症候群発症率, 蛋白尿の重症度, 生検までの期間, 慢性の尿細管間質病変の欠如などの特徴が, 他の亜型により微小変化型に類似

10. ネフローゼ症候群（特発性膜性腎症，一次性巣状分節性糸球体硬化症）

論文コード	対 象	方 法	結 果
26. Thomas DB, Kidney Int 2006 コホート研究 レベル④	一次性巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群	一次性巣状糸球体硬化症の組織重型ごとに寛解導入率，腎生存率を比較	糸球体先端型重型（34例）で50%で完全寛解。1.8年（中央値）の観察で全体の23%が腎死。虚脱型重型（22例）で1年腎生存率74%（全体86%），3年腎生存率33%（全体67%）と不良
27. Chun MJ, J Am Soc Nephrol 2004 コホート研究 レベル④	一次性巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群	一次性巣状糸球体硬化症の組織重型3群（古典的癥痕病変36例，細胞性または虚脱病変40例，糸球体先端病変11例）間で寛解導入率，腎生存率を比較	寛解導入率は各群間で有意差なし。10年腎生存率は寛解例に比し非寛解例で有意に不良（92% vs. 33%）。非寛解例では糸球体先端病変と虚脱病変が有意に不良
28. Lee HY, Clin Nephrol 1995 コホート研究 レベル④	難治性ネフローゼ症候群27例（ステロイド抵抗性，ステロイド依存性，頻回再発型：微小変化した型22例，巣状分節性糸球体硬化症5例），血清Crレベル \leq 1.5 mg/dL	PSL10 mg/日+シクロスポリン5 mg/kg/日。治療反応性に応じ8カ月まで継続。10カ月観察	巣状分節性糸球体硬化症において寛解率80%，再発率50%
29. Muso E, Clin Nephrol 2007 コホート研究 レベル④	一次性巣状分節性糸球体硬化症によるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群41例	LDLアフェレシス（2回/週×3週+1回/週×6週）を施行し，2年後（29例）および5年後（15例）の寛解率を後ろ向きに検討	2年および5年後の寛解（完全，1型不完全）率は，62%および87%であった。より早期のLDLアフェレシスの施行が，長期予後の改善に優れていた。

文 献

- Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 862-875.
- Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 5 : 1553-1558.
- Schieppati A, Perna A, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Remuzzi G. Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; 18 : CD004293.
- Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Snd K, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. A randomized, controlled trial of steroid and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1899-1904.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cagnoli L, Cesana B, Pozzi C, Pasquali S, Imbasciati E, Grassi C, Redaelli B, Sasdelli M, Locatelli F. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 8-13.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 1600-1604.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 599-603.
- Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M, Bellazzi R. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-450.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL; North America Nephrotic Syndrome Study Group. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy : a randomized trial. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1484-1490.
- Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991 ; 36 : 53-59.
- Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis : a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993 ; 63 : 168-171.
- Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults : presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 534-542.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-2226.
- Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B ; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10-18.
- Walker RG, Kincaid-Smith P. The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with ciclosporin. *Nephron* 1990 ; 54 : 117-121.
- Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, Willis NS. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 3 : CD003233.
- Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H ; Research Group on Progressive Renal Disease in Japan. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-1407.
- AINS Collaborative study. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 1301-1306.
- Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 210-215.
- Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med* 1990 ; 74 : 133-156.
- Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsine M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3127-3132.
- Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, Mandolfo S, Messa P. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 233-240.
- Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J; Grupo Espanol de Estudio de la Nefropatia Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy : a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 924-930.
- Shibasaki T, Koyama A, Hishida A, Muso E, Osawa G, Yamabe H, Shiiki H, Makino H, Sato H, Ishikawa I, Maeda K, Tomita K, Arakawa M, Ishida M, Sato M, Nagase M, Kashiwara N, Yorioka N, Koike

- T, Saito T, Harada T, Mitarai T, Sugisaki T, Nagasawa T, Tomino Y, Nojima Y, Kobayashi Y, Sakai O. A randomized open-label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (postmarketing survey). *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-126.
25. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, D'Agati VD. Glomerular tip lesion : a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1690-1702.
26. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, Jennette JC. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 920-926.
27. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults : presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2169-2177.
28. Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis : a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 375-378.
29. Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, Sugiyama S, Watanabe T, Kimura K, Yokoyama H, Sato H, Saito T. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341-344.

参考にしたガイドラインなど

- a. 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 椎木英夫, 西 慎一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針 平成13年度までの調査研究より. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-761.
- b. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnson A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa M. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1429-1447.
- c. Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis : we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008 ; 4 : 550-559.
- d. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : A working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 368-382.