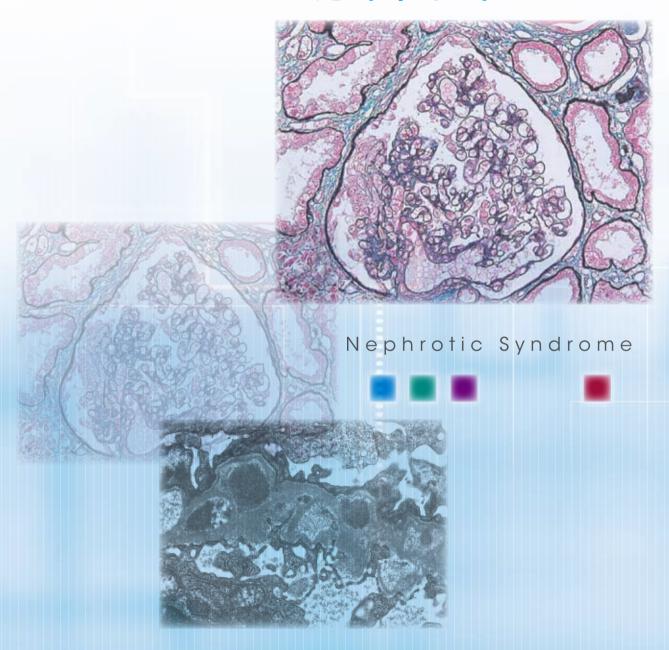
# ェビデンスに基づく **ネフローゼ症候群診療** ガイドライン 2014



## 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<u>2014 執筆者一覧</u>

#### 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) 「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 松尾 清一 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 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

#### 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 2014 作成分科会

乳原 善文 虎の門病院腎センター

宇都宮保典 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科

岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓内科

小畑 陽子 長崎大学病院医療教育開発センター

甲斐 平康 筑波大学医学医療系腎臓内科

清元 秀泰 東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門統合遠隔腎臓学分野

後藤 貨 新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎膠原病学分野

今田 恒夫 山形大学医学部内科学第一(循環・呼吸・腎臓内科学)講座

**笹富 佳江** 福岡大学腎臓・膠原病内科

佐藤 壽伸 地域医療機能推進機構仙台病院腎臓疾患臨床研究センター

**ॉ ॉ** 神戸大学医学部腎臓内科

西野 友哉 長崎大学病院第二内科腎臓内科部門

鶴屋 和彦 九州大学大学院医学研究院包括的腎不全治療学

古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部

星野 純一 虎の門病院腎センター

渡辺 裕輔 埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部

#### 查読学会

日本感染症学会

日本小児腎臓病学会

日本腎臓学会

#### 查読者一覧

石村 栄治 大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学

岩野 正之 福井大学医学部腎臓病態內科学講座

内田 啓子 東京女子医科大学腎臓内科

遠藤 正之 東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科 奥田 誠也 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

柏原 直樹 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学教室

片渕 律子 福岡東医療センター腎臓内科

四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター

杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター

**寺田 典生** 高知大学医学部内分泌代謝·腎臓内科

南学正臣東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学・内分泌病態学平和伸仁横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科

御手洗哲也 埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科

武曾 惠理 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター腎臓内科

守山 敏樹 大阪大学保健センター

横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学

吉田 篤博 名古屋市立大学人工透析部・臨床工学室

吉村吾志夫 昭和大学藤が丘病院腎臓内科

## はじめに

本診療ガイドラインは、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(松尾清一班)」(平成23~25年度)の一環として作成された。これに先立つ研究班(平成20~22年度)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、エビデンスを考慮しつつ専門医のコンセンサスに基づいた診療指針を作成した。これに対して今回は、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することになった

一方、日本腎臓学会では、2009年にCKD全般を対象として「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009」を刊行し、2013年の改訂版刊行を目指して改訂作業に入っていた。そこで、「CKD診療ガイドライン」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、厚生労働省研究班の4疾患の担当者を共通にして整合性を図ることにした。研究班のガイドラインでは、疾患概念・定義(病因・病態生理)、診断、疫学・予後、治療という共通の章立てにした。治療に関してはCQ(Clinical Question)方式を採用した。また、できる限り治療のアルゴリズムを提示するように努めた。CQに対する回答(ステートメント)には推奨グレードをつけたが、その詳細は前文に記載されている通りである。

以上述べてきたように、厚生労働省研究班の今回のガイドラインは、初の試みとして日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」と整合性を維持して作成し、治療に関してはエビデンスを厳密に評価してステートメントを記載した。しかし、治療以外の部分はテキスト形式で書かれており、日本腎臓学会の「CKD 診療ガイドライン」におけるそれぞれの疾患の章よりも詳細な記載となっている。その結果、本ガイドラインは、それぞれの疾患の現時点での日本および世界の標準レベルを示すことになった。

本ガイドラインは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思われる。本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、患者の予後が改善されることを願うものである。

2014年10月

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 研究代表者 **松尾清**一

> 診療ガイドライン作成分科会 研究分担者 **木村健二郎**

## 目 次

		ント・推奨グレードのまとめ····································	
I疾	患概念	・定義(病因・病態生理)	1
ķ	1)疾题 2)病团	定義	···- ] ···- ]
Ⅱ診	断		5
1	2 <b>検査所</b> ! 1) 検尿	・ 臨床症状 見 R異常 数異常	6 6
Ⅲ 疫	学・予		10
1	2 <b>寛解率</b> 1) 寛角 2) 無郊	・有病率・再発率 ・無効率・予後 <sup>対率</sup>	·· 14 ·· 14 ·· 15
IV 治	3 合併症	予後····································	
IV /L		関する CQ····································	
	【微小婆 CQ 1 CQ 2 CQ 3 CQ 4	第9 る CQ 近化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症】 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・腎機能低下抑制に推奨されるか? 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? 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? 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? 頻回再発型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	·· 22 ·· 22 ·· 24 ·· 25 ·· 26
		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 推奨されるか?	29
		<b>発症】</b>	
	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?	
	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?	
	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?	
	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?	

	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?	37
	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?	39
	【膜性増殖	植性糸球体腎炎】	40
	CQ 13	ネフローゼ型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	
		推奨されるか?	
	【ステロ	イド使用方法】	41
	CQ 14	ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法を行っている日以外)のステロイド内服は	
		推奨されるか?	41
	CQ 15	全身性浮腫がある症例ではステロイド内服増量あるいは投与法変更が推奨されるか?	42
	CQ 16	ステロイド減量法として隔日投与は副作用防止に推奨されるか?	43
	CQ 17	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?…	44
	CQ 18	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?	45
	【保険適	   日外(2013 年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果】	46
	CQ 19	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?	46
	CQ 20	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?
			48
	CQ 21	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?	50
	【高齢者:	ネフローゼ症候群】	51
	CQ 22	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?	51
	【補助療法	法・支持療法】	53
	CQ 23	RA 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?	53
	CQ 24	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?	56
	CQ 25	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?	57
	CQ 26	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?	58
	CQ 27	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?	60
	CQ 28	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?	61
	CQ 29	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?	62
	CQ 30	体外限外濾過療法 (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?	63
	CQ 31	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?	64
	CQ 32	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?	65
	CQ 33	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?	67
	CQ 34	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?	68
	【生活指	導・食事指導】	7C
	CQ 35	膜性腎症の癌合併率は一般人口より高いのか?	7C
	CQ 36	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?	71
	CQ 37	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?	72
	CQ 38	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?	74
	CQ 39	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?	76
	CQ 40	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?	77
2		<u></u>	
	1) 食塩	制限	79
	2) t-h	ぱく質制限	···-8C

	3) エネルギー摂取	80
	4) ビタミン欠乏	81
3	治療解説と治療アルゴリズム····································	82
	1) MCNS の治療	82
	2) FSGS の治療·······	
	3) 膜性腎症の治療	85
	4) 膜性增殖性糸球体腎炎	87
	5) 補助療法・支持療法	88
	6) 生活指導・食事指導····································	88
4	薬剤の作用機序と副作用	···· 90
	【1)副腎皮質ステロイド薬】····································	90
	【2)免疫抑制薬】	93
索	جانب جانب جانب جانب جانب جانب جانب جانب	101

## 前文

ネフローゼ症候群診療ガイドライン作成小委員会 責任者 西 慎一

#### 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<sup>1)</sup>が発表され、続いて治療効果判定基準<sup>2)</sup>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<sup>4)</sup>.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<sup>5)</sup>.さらに今回、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「ネフローゼ症候群診療ガイドライン」の作成が行われ、今回の発刊に至った。

この間、国際的なガイドラインとしては、2012年に KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcome)から「糸球体腎炎診療ガイドライン」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、第3次改訂版「ネフローゼ症候群診療ガイドライン」は、国際的ガイドラインの内容も意識して作成されている。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

第3次改訂版「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。ステートメントにはグレードとエビデンスレベルが明記されており、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:腎疾患患者の妊娠一診療の手引き」を参照してほしい。

#### 4. 作成手順

エビデンスに基づくガイドラインを作成するため,エビデンス論文を収集することから始めた.ネフローゼ症候群ガイドライン作成小委員会を結成し,高い見識と意欲がある腎臓専門医に協力をいただき,ボランティア活動としてこのガイドラインの作成に参画いただいた.委員の方々にここで深く謝意を表したい(作成小委員会一覧 ii 頁参照).

2011年9月23日に、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(松尾清一班長)」における4疾患(IgA腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性嚢胞腎)の診療ガイドライン作成合同分科会第1回会議が開催され、アドバイザーの福井次矢先生(聖路加国際病院院長)に診療ガイドラインの意義と作成手順に関する講演をいただき、共通の認識をもってガイドライン作成にとりかかった。

その後、ネフローゼ症候群ガイドライン作成小委員会において、本ガイドラインのための CQ を Delphi 法を用いて策定した。文献検索は、原則として PubMed にて 2012 年7月までの文献を検索した。エビデンス論文が少ないこともあり、検索開始期間を限定せず文献検索を行った。また hand search でも必要な論文を選択しまとめた。特に、重要な論文は 2012 年7月以降のものも取り上げた。数回のネフローゼ症候群ガイドライン作成小委員会内の会議あ

るいは必要時のメールでのディスカッションにて全体の内容をまとめた. さらに、4疾患(IgA 腎症、ネフローゼ症候群、RPGN、多発性嚢胞腎)の診療ガイドライン作成合同分科会でも意見交換が行われた. その過程で当初の CQ は適宜修正され、また少数の削除・追加がなされた. 2013 年 8 月~2013 年 10 月の間に、各章 2 名ずつの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)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」における 4 疾患(IgA 腎症, ネフローゼ症候群, RPGN, 多発性嚢胞腎)の診療ガイドライン作成と連動している.

本ガイドラインに付属する CD-ROM に収めた構造化抄録は、文献番号、文献タイトル、日本語タイトル、エビデンスレベル、著者名、雑誌名・出版年・頁、目的、研究デザイン、対象患者、介入・曝露因子〔観察研究の場合曝露因子(例えば血圧や Hb、リン酸など)を記載〕、主要評価項目、結果、結論などの項目で統一して作成した。

構造化抄録において「研究期間」は削除した.理由は、研究期間は論文によりさまざまな書き方があり、なかなか統一した定義が困難であったためである. その代わり、可能な限り以下の事項を「結果」の項目として記載した.

介入研究→①対象の組み込み時期,②介入期間, ③)観察期間

観察研究→①対象の組み込み時期, ②観察期間

#### 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

エビデンスを主に研究デザインで分類し、水準の高いものから順にレベル1~6に分類した.このレベルは必ずしも厳密な科学的水準を示すものではな

く、判断の際の目安としていただきたい。このエビデンスレベルは、本文の参考文献と CD-ROM に収録している構造化抄録に記載されている。

#### 【エビデンスレベル】

レベル1:システマティックレビュー/メタ解析 レベル2:1つ以上のランダム化比較試験(RCT)

レベル3: 非ランダム化比較試験

レベル4:分析疫学的研究(コホート研究や症例対

照研究)

(対照がない)単群の介入試験

レベル 5: 記述研究(症例報告やケース・シリーズ)

レベル 6: 患者データに基づかない,専門委員会 や専門家個人の意見

ただし、メタ解析/システマティックレビューは、 基になった研究デザインによりエビデンスレベルを 決定した. 基になる研究デザインのレベルが混在し ている場合には、最も低いものに合わせるというこ とをコンセンサスとした(例:コホート研究のメタ 解析はレベル4、RCTとコホート研究の混在したメ タ解析でもレベル4とする).

さらに、RCT のサブ解析や post hoc 解析は、すべてエビデンスレベル 4 にするということもコンセンサスとした。したがって、RCT の主要評価項目で明らかになっている事柄のエビデンスレベルは 2 となるが、その RCT のサブ解析や post hoc 解析で明らかになった事柄のエビデンスレベルは 4 とした。

ある治療に関するステートメントを記載するときには、そのステートメントの根拠となったエビデンスのレベルを考慮して、推奨グレードを以下のようにつけた.

#### 【推奨グレード】

推奨グレード A:強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

推奨グレードB: 科学的根拠があり、行うよう勧められる.

推奨グレード C1: 科学的根拠はない(あるいは,弱い)が,行うよう勧められる.

推奨グレード C2: 科学的根拠がなく(あるいは, 弱く), 行わないよう勧められ る. 推奨グレード D:無効性あるいは害を示す科学的 根拠があり、行わないよう勧め られる。

原則としてわが国における標準的な治療を推奨す ることとしたが、必ずしも保険適用の有無にはこだ わらなかった. ここで、ステートメントとしては、 基本的には「推奨グレード: A. B. C1] の場合は 「推奨する」、「推奨グレード: C2. D〕の場合は「推 奨しない | となる. ただし. エビデンスの質や内容 によっては、C1 については、推奨する~考慮しても よい~検討してもよいと幅のある回答をしている. 「推奨グレード: C1(あるいは C2)] の場合には、原 則として【解説】に、C1(あるいはC2)とした理由 やその意思決定過程を記載した. 推奨グレードの決 定は、利得と害/副作用/リスクの間のトレードオ フ・バランスを考慮して、作成委員会における合議 で行った. しかし、査読意見やパブリック・コメン トで異なる意見が出た場合には、作成委員会内ある いは作成委員のメーリングリストで意見交換し再検 討した.

治療に関する論文でサロゲートマーカーしかみてない場合であっても、真のエンドポイントを反映すると考えるか否かで、[推奨グレード] は B あるいは C1 とした. どの推奨グレードにするかはサブグループ内でディスカッションして決め、その判断理由を記載した.

推奨グレードは治療に関する CQ のステートメントにつけている. 疫学や診断に関する CQ のステートメントには推奨グレードはつけていない. しかし,治療に関する CQ のステートメントでも推奨グレードをつけていないものもある. これは,明確なエビデンスがなく推奨の程度を決めることが困難な場合に. 疫学的な記述にとどめたためである.

#### 7. 本ガイドライン作成上の問題点

#### (1) わが国からのエビデンスが少ない

成人ネフローゼ症候群に関するわが国のエビデンス論文は海外と比較して少なく、またわが国の小児ネフローゼ症候群のエビデンス論文と比較しても少ない.したがって、ステートメントには欧米のエビデンス、小児ネフローゼ症候群のエビデンスの影響が強くでている.欧米での臨床研究の成果がそのま

まわが国にあてはまるかどうかは、慎重な判断を要する点である。本ガイドライン作成にあたっては、わが国の臨床と大きく乖離しないよう配慮した。現在、少しずつわが国の成人ネフローゼ症候群に関する観察研究、介入研究が始まっているが、今後積極的に臨床研究を推進しエビデンスを集積する必要がある。

#### (2) CKD 診療ガイドラインや既報のネフローゼ症 候群の診療指針との整合性

「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」の第 11 章, ネフローゼ症候群の内容との整合性については十分に配慮されている. 既報のネフローゼ症候群診療指針である,「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」の内容との整合性については,多くの点で齟齬がないように配慮はした. しかし,本ガイドラインは新たに日本医療機能評価機構による Mindsのガイドライン作成方針に従って作成しているため,以前のガイドライン作成時にはこの方法はとられていない. したがって,治療方針において異なる考え方が本ガイドラインに記載されている部分もある. 今回の CQ に関するステートメント,治療アルゴリズムなどは,本ガイドラインの作成委員会のメンバーによる意見交換により決定されたものである.

#### (3) 医療経済上の問題

一般に、診療ガイドラインでは、推奨の適用に伴う医療資源の問題が十分に考慮されるべきである. しかし、本ガイドラインでは医療経済上の問題の検討は行っていない.したがって、本ガイドライン作成や推奨度決定過程には医療経済上の問題は影響を与えていない.次回の改訂時には、医療経済にかかわる情報を考慮して診療ガイドラインを作成する必要がある.

#### (4) 患者の意見を反映させたガイドライン

診療ガイドラインの作成の段階では、患者の意見を反映させるべきである。しかし、本ガイドラインの作成段階では、患者の意見をとり入れる仕組みを構築することができなかった。患者向けの内容が盛り込まれたガイドラインの作成の場合はもとよりであるが、今後は患者の意見を反映させる仕組みを構築する必要がある。将来は患者向けの「ガイドライ

ン」作りも考慮する必要がある.

#### 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、弁当代、茶菓代に使用された.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。

#### 9. 今後の予定

#### (1) 本ガイドラインの広報

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、日本腎臓学会ホームページでも公開する。英訳の簡略版も作成し、日本腎臓学会英文誌(Clinical and Experimental Nephrology: CEN)に掲載する予定である。また、MindsでのWeb公開も念頭に入れている。また、実地医家や医師以外の医療者にネフローゼ症候群の診療のあり方を広く啓発するために、本ガイドラインの内容に関する情報発信を、講演会などを通して行っていく予定である。

#### (2) 本診療ガイドラインの実践・遵守状況の評価

今後、「推奨グレードB」の項目がどの程度行われているかを調査することにより、ガイドラインの実践・遵守状況を評価することを検討する。

#### (3) 今後必要となる臨床研究のテーマの策定

推奨グレードC1のステートメントから, research questions を導き, 今後, CKD 診療領域で必要となる研究テーマを策定する予定である. これは, 日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会のなかの臨床研究推進小委員会でも検討される予定である. 特に, 治療法の決定に関する臨床研究は, わが国で使用できる免疫抑制薬の種類が海外と比較すると限定されている状況があり, わが国で使用可能な薬剤を用いた日本人を対象とした, 薬剤効果と安全性の比較を目的とした前向き介入試験を積極的に行う必要がある.

#### (4) 改訂の予定

現在も少しずつネフローゼ症候群に関するエビデンスが集積されつつあり、また、新たな免疫抑制薬の保険適用も期待されるため、3~5年後の改訂が必

要と考えられる. 改訂にあたっては、本ガイドラインでは実現できなかった患者の視点と医療経済情報に配慮した内容も記載することを検討する.



## CQ とステートメント・推奨グレードのまとめ

## IV 治療

#### 1 疾患別治療

#### 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・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨ブレード B 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.

推奨ブレード C1 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単独使用は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される。

推奨グレード なし ステロイドパルス療法は、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?

推奨ブレード C1 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、ステロイド抵抗性あるいは再発例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 なし 腎機能低下抑制効果は明らかでない.

#### CQ 3 単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?

推奨ブレード C1 単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推奨する.

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 単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?

推奨ブレード C1 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 併用により尿蛋白減少に有効であり推奨する.

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?

推奨ブレード C1 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.

推奨グレード C1 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.

#### ○○ 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 C1 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経口低用量ステロイドへのシクロスポリン(3.5 mg/kgBW/日)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推奨する.

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.

#### ○ 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?

推奨ブレード C1 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは支持療法は、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考慮してもよい.

推奨グレード なし 長期的な視点からは腎機能低下抑制は期待できない.

#### 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 C1 膜性腎症に対するステロイド単独治療は、支持療法と比較して腎機能低下抑制に有効である可能性があり推奨する.

**推奨グレード なし** 尿蛋白減少に対する有効性は明らかではない.

#### 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?

推奨ブレード C1 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?

(推奨ブレード CI) ステロイド療法に抵抗性あるいは難治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があり考慮される.

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 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?

推奨プレード C1 膜性腎症に対するステロイドとシクロホスファミドの併用は、尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効であり推奨する。ただし、副作用の頻度も高く、また日本人でのエビデンスは少なく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 C1 非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬, 脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は, 一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる.

推奨グレード なし 腎機能低下抑制に有効かは明らかでない.

#### ○○ 13 ネフローゼ型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・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレード C1 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.

#### 2 ステロイド使用方法

#### CQ 14 ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法を行っている日以外)のステロイド内服は推奨されるか?

推奨グレード なし ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には、ステロイド内服療法を行うことを考慮する.

#### CQ 15 全身性浮腫がある症例ではステロイド内服増量あるいは投与法変更が推奨されるか?

推奨ブレード C1 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内服増量あるいは投与法の変更を考慮する.

#### CQ 16 ステロイド減量法として隔日投与は副作用防止に推奨されるか?

(推奨グレード なし) 成人ネフローゼ症候群では、適切な論文が少なく隔日投与の有効性は明らかでない。

#### CQ 17 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 C1 微小変化型ネフローゼ症候群の再発病態に応じて判断することを推奨する.

推奨グレード なし 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意見に分かれている.

#### CQ 18 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 C1 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推奨する.

(推奨グレード なし) 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推奨する。

## 3 保険適用外(2013年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果

#### CQ 19 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?

推奨ブレード C1 リッキシマブは、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。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 20 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?

推奨ブレード C1 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).

#### ○○ 21 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 C2 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.

推奨ブレード C1 アザチオプリンは第二選択薬として、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することは考えられる.

#### 4 高齢者ネフローゼ症候群

#### CQ 22 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?

推奨プレード C1 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 23 RA 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?

推奨プレード B RA 系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候群において、尿蛋白減少効果があり推 愛する。ただし、高血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどうかは明らかでない。

#### CQ **24** 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 B) 経口利尿薬、特にループ利尿薬は、浮腫の軽減に対して有効であり推奨する。

推奨グレード なし 静注利尿薬は、経口利尿薬の効果が不十分な場合、体液量減少に有効でありその使用を考慮する.

#### CQ 25 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 D アルブミン製剤のネフローゼ症候群における浮腫や低蛋白血症に対する改善効果はなく、高血圧を悪化させる可能性があり推奨しない.

推奨ブレード C1 ただし、重篤な循環不全や大量の胸腹水を呈する場合には、効果は一時的ではあるもののアルブミン製剤の使用が有効なことがある.

#### CQ 26 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 C2 抗血小板薬, 抗凝固薬は, 単独でネフローゼ症候群における尿蛋白を減少させる効果があるかどうか明らかでない.

推奨グレード C1 抗凝固薬投与はネフローゼ症候群の血栓症予防に有効であり使用を考慮する(予防投与は保険適用外). 抗血小板薬は、ネフローゼ症候群の血栓症予防に関する有効性は明らかではない.

#### CQ **27** 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?

推奨ブレード C1 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明らかではない.

#### CQ 28 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 C1 エゼチミブ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 29 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 C1 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 蛋白減少に対し有効であり推奨する.

#### CQ 30 体外限外濾過療法 (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 C1 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)による除水は有効であり推奨する.

#### CQ 31 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 C1 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防として ST 合剤は有効である可能性があり推奨する.

#### CQ **32** 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?

推奨ブレード C1 低ガンマグロブリン血症があり感染症のリスクが高い症例では、感染予防に免疫グロブリン製剤の使用を考慮してもよい(予防投与は保険適用外).

#### CQ 33 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?

推奨ブレード C1 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中で潜在性結核感染症が疑われる症例では、抗結核薬の投与は必要であり推奨する(予防投与は保険適用外).

#### CQ 34 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 C1 B型肝炎ウイルス治療を開始してから免疫抑制療法を開始することを推奨する.

## 6 生活指導・食事指導

#### CQ 35 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 36 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 ○ 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 37 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?

推奨ブレード B 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 **38** 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 なし 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 **39** 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?

推奨ブレード C1 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 40 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?

推奨ブレード C1 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.

## I)疾患概念・定義(病因・病態生理)

## 疾患概念・定義

#### 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

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.

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診療指針の診断基準では、表1のように定められている<sup>2)</sup>.このうち、尿蛋白量と低アルブミン血症(低蛋白血症)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.ネフローゼ症候群では、低蛋白血症から浮腫、脂質異常症、血液凝固異常、免疫不全、易感染性などを生じる.また、本症候群の治療効果判定基準(表2)と治療反応による分類(表3)も示す.

小児におけるネフローゼ症候群の定義は成人のものと異なり、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 版で以下の通りに定められている $^{3)}$ (表 4).

## 2) 病因

ネフローゼ症候群は、一次性(原発性)ネフローゼ

#### 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.

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(表5). 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(メサンギウム増殖型、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

#### 表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

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

- ·完全寛解:尿蛋白<0.3g/日
- ·不完全寛解 I 型: 0.3 g/日≦尿蛋白<1.0 g/日
- ·不完全寬解Ⅱ型:1.0g/日≦尿蛋白<3.5g/日
- ·無効:尿蛋白≥3.5 g/日
- 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あるが、日本の判定基準には含めない。

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

一般に正常糸球体では1日に1~2gのアルブミンが濾過されるが、近位尿細管でほぼ再吸収され最終的な尿アルブミン量は20~30 mg/dL以下となる.アルブミンなど陰性荷電蛋白に対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、係蹄の網状構造や足突起間のスリット膜の分子篩(サイズバリア)機能などが複合的に機能している.これらの機能障害が発生すると蛋白透過性亢進が生じると考えられている.一方、糸球体のアルブミン透過性は従来考えられていたものの50倍以上あり1)、近位尿細管での再吸収機能が低下してネフローゼを生じるとの説も提唱されている.

#### 表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- ・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.
- ・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.
- ・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.
- ・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.
- ・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.

#### 表 4 小児におけるネフローゼ症候群の定義

- 1. ネフローゼ症候群:高度蛋白尿(夜間蓄尿で40 mg/ 時/m²以上)+低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)
- 2. ステロイド感受性ネフローゼ症候群:プレドニゾロン連日投与4週以内に寛解に至るもの
- 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

#### 2. 低アルブミン血症・低蛋白血症

本症候群での漏出蛋白の主体はアルブミンである。肝でのアルブミン産生は代償的に増加するものの、尿中への喪失を十分補うことはできず、体内のアルブミン量は減少する。免疫グロブリンでも、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(アンチトロンビン皿、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 $D_3$ )の尿中への漏出もみられ、これらの血中レベルは低下する。

#### 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、病期の違いにより、同一症例において両者がみられることもある。

1. 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

#### 表 5 一次性・二次性ネフローゼ症候群を呈する疾患

- 1. 一次性ネフローゼ症候群
  - a. 微小変化型ネフローゼ症候群
  - b. 巢状分節性糸球体硬化症
  - C. 膜性腎症
  - d. 增殖性糸球体腎炎

メサンギ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

膜性增殖性糸球体腎炎,半月体形成性(壊死性)糸球体腎炎

- 2. 二次性ネフローゼ症候群
  - a. 自己免疫疾患:ループス腎炎,紫斑病性腎炎,血 管炎
  - b. 代謝性疾患:糖尿病性腎症, リポ蛋白腎症
  - 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
  - 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)
  - 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
  - f. 腫瘍: 固形癌, 多発性骨髄腫, 悪性リンパ腫, 白 血病
  - g. 薬剤:ブシラミン, D-ペニシラミン, 金製剤, 非 ステロイド性消炎鎮痛薬
  - 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
  - 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)

(文献 1)より引用,一部改変)

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.

2. Overfilling 説:遠位尿細管でのプラスミンの活性亢進により、上皮 Na チャネルが活性化され Na 再吸収が亢進し、循環血液量は正常もしくは増加することにより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.

#### 4. 腎機能低下

循環血漿量低下, 腎間質の浮腫, 尿細管蛋白再吸 収負荷などにより, 腎循環障害, 尿細管機能障害が 発生し, 腎機能低下を示す症例がある.

#### 5. 脂質異常症

肝における VLDL 合成亢進, lipoprotein lipase や lecithin cholesterol acyltransferase などの酵素活性 低下によるリポ蛋白異化の低下により VLDL, LDL, IDL が増加する. また, リン脂質, 中性脂肪の増加もみられる. HDL-C は一般的に正常だが, 高度ネフローゼ状態では尿中に漏出する.

#### 6. 凝固線溶系異常

①血液凝固能の亢進:フィブリノゲンや  $\Pi$ , V,  $\Pi$ , X,  $\Pi$  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  $\Pi$ , 遊離型プロテイン  $\Pi$  の漏出、②線溶能の低下:線溶系蛋白(プラスミノゲン)の漏出と  $\Pi$  の漏出と  $\Pi$  でしまる。これに加えて、③血小板凝集能亢進などが起こる。これに加えて、④血管内脱水による血液濃縮、⑤ステロイド薬などによる凝固能亢進が起こり、静脈血栓症が合併しやすい、まれではあるが、動脈血栓症の報告もある。

日本血栓止血学会の「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」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。

#### 7. 免疫異常症

低 IgG 血症と補体 B 因子低下により細菌に対するオプソニン効果が低下する。細胞性免疫では T リンパ球の反応不全と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も起こる。このために、易感染性の状態を呈する。

#### ● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, etiology, cause, pathogenic mechanism) にて, 2012 年 7 月までの期間で検索した. さらに, 必要に応じてハンドサーチにより検索した.

#### ●参考にした二次資料

- #1. 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
- #2. 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.
- #3. 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
- #4. 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

1. Russo LM, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. Kidney Int 2007; 71:504-13.

## Ⅱ診断

# 1

## 症候学・臨床症状

#### 要約

ネフローゼ症候群の主症状は浮腫であり、発症早期には眼瞼など局所的であるが、進行すると胸腹水を伴う全身性の浮腫に拡大する。上気道炎などの感染症や虫さされなど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では二次性糸球体疾患との鑑別が必要である。

#### 1. 先行感染

ネフローゼ症候群,特に微小変化型ネフローゼ症候群では,先行感染として,上気道炎,皮膚感染症などを伴うことがある.感染症ではないが,特に微小変化型ネフローゼ症候群では虫さされ,薬物アレルギー,予防接種などのアレルギー症状が,ネフローゼ症候群の発症誘因となることがある<sup>1)</sup>.

#### 2. 浮腫

ネフローゼ症候群の主症状である浮腫は圧痕性であり、眼瞼浮腫から始まることが多く、やがて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。陰囊水腫を呈する場合もある。浮腫に随伴する症状としては、頭痛、易疲労感、腹部膨満感、呼吸困難などがある。微小変化型ネフローゼ症候群と巣状分節性糸球体硬化症では、しばしば急激な浮腫で発症する。また、腸管浮腫を呈している場合は、腹痛、食欲不振、下痢などの症状もみられる。

#### 3. 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>2,3)</sup>. さらに、ネフローゼ症候群では、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>4)</sup>.

#### 4. 血栓症症状

下肢に浮腫がある場合, もちろんネフローゼ症候群に伴う浮腫を考えるが, 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>5)</sup>.

#### 5. 肉眼的血尿

ネフローゼ症候群に伴い肉眼的血尿を認めた場合は、腎静脈血栓症を疑う必要がある<sup>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(p.3表5参照). 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、関節痛、日光過敏症、末梢神経障害、紫斑などがあげられる。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)にて, 2012年7月までの期間で検索した. さらに, 応じてハンドサーチにより検索した.

#### ●引用文献

- Abdel-Hafez M, et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: Is there a common link? Am J Kidney Dis 2009: 54: 945-53.
- 2. 岩野正之. ネフローゼ症候群. 内山 聖, 他(編). 専門医のための腎臓病学. 第2版. pp303-315. 医学書院. 2009.
- 3. Yokoyama H, et al: On the behalf of the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for

- Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology. Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2012: 16:557-63.
- 4. Andoh D, et al. Loss of nocturnal decline of blood pressure in non-diabetic patients with nephrotic syndrome in the early and middle stages of chronic kidney disease. Hypertens Res 2009: 32:364-8.
- Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008: 117: 224-30.
- Witz M, et al. Renal vein occlusion: diagnosis and treatment. Isr Med Assoc J 9: 402-5, 2007.
- Glassock RJ. Attending rounds: an older patient with nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7:665– 70

# 2

## 検査所見 (表 1, 2)

#### ● 要 約

ネフローゼ症候群では、腎障害以外に多彩な検査異常所見が認められる。ネフローゼ症候群の病型ごとに蛋白尿、血尿の程度に相違があり、そのほかの検尿異常としては、多くの場合高比重尿がみられ、顆粒状、脂肪、ろう様円柱など多彩な円柱所見が観察される。血液異常としては、低蛋白血症、高脂血症、腎機能障害、肝機能障害、電解質異常、凝固・線溶異常などが認められる。また、血清学的異常、ホルモン異常、貧血なども出現してくる。

## 1) 検尿異常

#### 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 以上の蛋白尿を認める<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 $^{2}$ . 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 $^{3}$ . SI が 0.2 未満の症例は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、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が、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. 血尿

巣状分節性糸球体硬化症では高頻度(60~80%)に血尿を認める<sup>4)</sup>.一方、微小変化型ネフローゼ症候群や膜性腎症では血尿は比較的まれとされていたが、膜性腎症では約30~40%に認めることが報告されている<sup>5,6)</sup>.

#### 3. 尿比重

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.血管 内脱水を示す可能性がある.

#### 4. 尿円柱

顆粒,脂肪,ろう様円柱がみられる.糸球体障害が高度である場合には赤血球円柱が,または尿細管上皮細胞の障害が強い場合は上皮細胞円柱が認められる.

#### 2) 血液異常

#### 1. 低アルブミン血症・低蛋白血症

ネフローゼ症候群では、糸球体から大量のアルブミンが漏出するため低アルブミン血症を呈する。本症候群では、アルブミンのほか、免疫グロブリンや補体成分などさまざまな血漿蛋白が尿中へ排泄されるため、浮腫や易感染性などの臨床症状を引き起こす。しかし、免疫グロブリンが上昇する膠原病や骨髄腫に伴うアミロイドーシスなどを原因とするネフローゼ症候群では低アルブミン血症を呈さない場合もある1).

#### 2. 脂質異常

低アルブミン血症により肝臓におけるリポ蛋白合成が亢進し、総コレステロール・LDL コレステロール・中性脂肪・リポ蛋白(a) などが上昇する $^2$ ). VLDL、LDL コレステロールに関係する Apo-B、C-II、Eも併せて上昇する。一方 HDL コレステロールは正常(もしく減少)だが、内訳は心保護効果の高いHDL-2が減少し、HDL-3が上昇している $^3$ ). HDLに関係する apo A-I、A-II蛋白は正常である $^4$ )、尿所見としては、脂質異常に伴い、尿中脂肪円柱・卵円脂肪が出現する。

#### 3. 腎機能障害

比較的短時間に高度の蛋白尿が出現する微小変化

型ネフローゼ症候群や巣状分節性糸球体硬化症では、蛋白尿重症例では発症時に比較的多く腎機能低下を認める場合がある。男性、高齢、低アルブミン血症を伴う高血圧、大量の尿蛋白量などが急性腎障害発症の危険因子である<sup>5~10)</sup>. また、膜性腎症では腎機能障害の原因として腎静脈血栓症の合併を疑う必要がある<sup>11)</sup>. なお、発症時の腎機能障害の程度が、その後のステロイド反応性や腎機能障害の進行に影響するかについてはいまだ、統一された見解はない<sup>12)</sup>.

#### 4. 肝機能障害

高度の浮腫がある場合は、AST、ALTが上昇することがある。また、コリンエステラーゼは、肝臓での蛋白合成亢進を反映して上昇する。

#### 5. 電解質異常

一般的には、低ナトリウム血症と低カルシウム血症がみられる。低カルシウム血症の診断には、補正 Ca 値を求める必要かある。

#### 6. 凝固・線溶異常

ネフローゼに伴い,血液凝固能の亢進(アンチトロンビンⅢ低下・遊離型プロテインS低下やフィブリノゲン上昇など),線溶能の低下(プラスミノゲン低下),血小板凝集能の亢進がみられる(p.2「病態生理」の項参照).

#### 7. 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 倍と報告されている<sup>11)</sup>. 補体 C3, C4, CH50 などは、高度のネフローゼ症候群でない限り低下はみられない. むしろ、低補体が認められた場合は、膜性増殖性糸球体腎炎、溶連菌感染後糸球体腎炎、ループス腎炎などを積極的に考える必要がある. したがって免疫グロブリンや補体成分の測定はネフローゼ患者管理に必須である.

#### 8. ホルモン異常

T3低下, TSH上昇など甲状腺機能低下症を示す データがしばしば観察される. これはホルモン結合 蛋白が喪失するからである. ネフローゼ症候群の改 善とともにこれらの異常は消失する.

#### 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

#### 9. 貧血

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. 腎機能が低下した場合も貧血が認められる.

#### 10. そのほか

ネフローゼ症候群に付随し Fanconi 症候群, ビタミン D 欠乏症状が認められることがある.

#### ●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. さらに, ハンドサーチにより検索した.

#### ● 参考にした二次資料

- #1. UptoDate Radhakrishnan J, Appel GB. Lipid abnormalities in nephrotic syndrome
- #2. UptoDate Kelepouris E, Rovin BH. Overview of heavy proteinuria and nephrotic syndrome.

#### ●引用文献

1. Ginsberg JM, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983;

- 309:1543-6.
- Bazzi C, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. Kidney Int 2000: 58: 1732–41.
- Vaziri ND: Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. Kidney Int 2003: 63: 1964-76.
- Joven J, et al. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. N Engl J Med 1990; 323: 579-84.
- Kerlin BA, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol 2012: 7:513-20.
- Rabelink TJ, et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. Kidney Int 1994: 46: 287–96.
- Singhal R, et al. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. Thromb Res 2006: 118: 397-407.
- Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008: 117: 224-30.
- 9. Bates SM, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012: 141: e351S-418S.
- Wells PS, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8.
- Ogi M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994: 24: 427-36.

## Ⅲ 疫学・予後

# 1

## 発生率 • 有病率 • 再発率

### 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、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得られつつある。2010年末までのJ-RBR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。再発率に関しては、各病型や報告によって差が認められており、今後の追跡調査の結果が期待される。

#### 1. 発生率

新規発症のネフローゼ症候群は年間 3,756~4,578 名,平成 22年の新規発症難治性ネフローゼ症候群は 1,000~1,100 例程度と推定されている $^{#1}$ . 日本腎臓 学会レジストリー(J-KDR/J-RBR)に 2007~2010年 9月に登録された腎生検実施例は 8,670 例でありそのなかで移植腎生検を含む臨床診断においてネフローゼ症候群は 1.307 例 (15.0%) であった $^{1}$ .

#### 2. 有病率

#### ▶ A. ネフローゼ症候群の頻度および病因

2010年末までの J-RBR に登録された 2,066 例の病理学的検討が行われている<sup>1)</sup>. ネフローゼ症候群の病因分類では、原発性(一次性)糸球体疾患(IgA 腎症を除く)が 58.2%と最も多く半数以上を占めた. 二次性糸球体疾患のなかでは、糖尿病性腎症 9.9%、次いでループス腎炎 6.1% が多かった(図1). 糖尿病性腎症では、腎生検を必ずしも行われるわけではないので、実際の患者数より登録が少ないことは当然である.

また, 二次性を除いた一次性糸球体疾患(1,203例)の病型分類では, 膜性腎症が36.8%, 微小変化型ネフローゼ症候群40.7%が多く, 一次性糸球体疾患

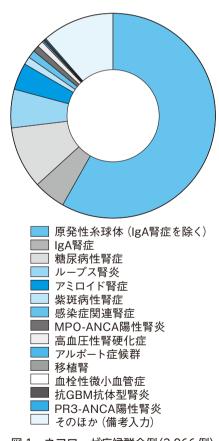


図 1 ネフローゼ症候群全例 (2,066 例) の病型分類

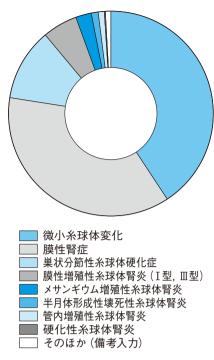


図 2 一次性糸球体疾患例 (1,203 例) の 病型分類

においては、この両者を合わせると8割近くとなった(図2).また、巣状分節性糸球体硬化症は11.5%、膜性増殖性糸球体腎炎(Ⅰ型、Ⅲ型)は5.5%を占めた.急速進行性腎炎症候群を呈する半月体形成性壊死性糸球体腎炎は2.5%であり、ネフローゼ症候群を呈する一次性糸球体疾患のなかでは頻度は低かった.

#### ▶ B. ネフローゼ症候群の年齢別頻度

一次性ネフローゼ症候群の病型分類では、微小変化型ネフローゼ症候群は40歳未満において77.0~67.4%を占めていた(図3).40歳以上においても、28.5%の頻度であった.次いで40歳未満では巣状分節性糸球体硬化症が18.9~9.8%を占めていた.一方、膜性腎症は、40歳以上で頻度が増加し、61.9~48.3%の頻度を示した.とりわけ、60歳以上では57.1%を占めていた。また、メサンギウム増殖性糸球体腎炎も各年齢層で6.0~1.0%認められた.

一方,ネフローゼ症候群の病因分類でみると,いずれの年齢層でも一次性糸球体疾患が主体であったが,20~65 歳未満で二次性糸球体疾患の比率が増加した $^{#2}$ (図 4).特に,15~65 歳未満でループス腎炎(12.1~5.4%).40 歳以上に糖尿病性腎症(15.6~

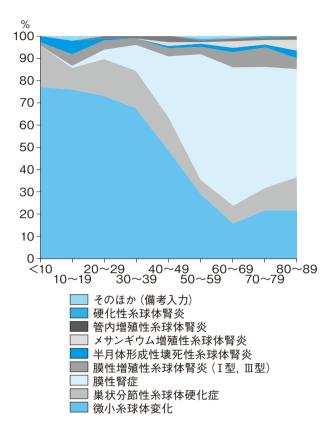


図3 ネフローゼ症候年齢別の病型分類

9.6%)とアミロイド腎症の占める割合が増加していた

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、一次性が61.9%(膜性腎症36.5%、微小変化型ネフローゼ症候群13.4%)であり、次いで糖尿病性腎症(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#3.2).

#### 3. 再発率

#### ▶ A. 微小変化型ネフローゼ症候群

ステロイド薬に対する反応は良好であるが、再発率が約 $30\sim70\%$ 程度みられ $^{3\sim5)}$ 、頻回再発やステロイド依存性を示す症例も存在する.

#### ▶ B. 巣状分節性糸球体硬化症

原発性巣状分節性糸球体硬化症の再発率は成人では十分なデータがない。ただし、移植腎で頻回に再発することが知られており<sup>6)</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>7)</sup>。再発を繰り返すなかで微小変化型ネフローゼ症候群から巣

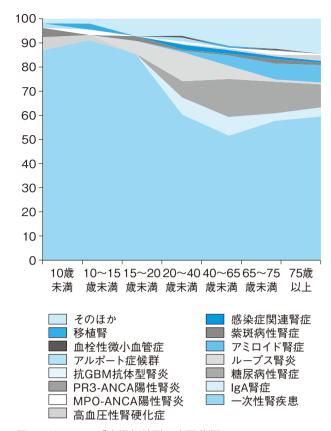


図 4 ネフローゼ症候年齢別の病因分類

状分節性糸球体硬化症に移行する症例もある.

#### ▶ C. 膜性腎症

これまでにわが国では十分なエビデンスがないが、海外では  $24\sim60\%$ 程度の再発が報告されている $^{7.8)}$ 

#### D. 膜性增殖性糸球体腎炎

移植腎にて  $27\sim65\%$  程度の再発の報告がある が<sup>5,9)</sup>, 本疾患の再発率に関しては十分なエビデンスがない.

現在、J-KDR/J-RBR を使用した中央登録による一次性ネフローゼ症候群の前向きコホート研究として、日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)が行われている。 $2009\sim2010$ 年に412例が登録され、2015年まで追跡予定である $^{#4}$ )中央値1.5年の追跡では、微小変化型ネフローゼ症候群は2カ月以内に完全寛解に至る例が多いが、再発率も1年で20%と高いことが確認された。膜性腎症(MN)は治療に反応するのに時間がかかり、6カ月で49%にとどまったが、1年後には70%不完全寛解 1型に至った。1

年目までの再発率は4%であった. FSGSは難治性であるといわれるが, JNSCSの解析では, 1年後の完全寛解は69%, 最新の解析では1年後の完全寛解は58%となっている. 治療反応性は比較的良好であり, 1年目までの再発は12%であった. 今後の追跡調査の結果が期待される.

#### ●文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, minimal change nephrotic syndrome, membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, membranoproliferative glomerulonephritis, relapse)にて、2012年7月までの期間で検索した。

#### ● 参考にした二次資料

- #1. 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.
- #2. 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.
- #3. 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.
- #4. 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

- Yokoyama H, et al; the Committee for the Standardization of Renal Pathological Diagnosis and for Renal Biopsy and Disease Registry in the Japanese Society of Nephrology. Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2012; 16:557-63.
- 2. Fujimoto S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.
- 3. 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. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2012: 16:903-20.
- 4. Takei T, et al. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol

- 2007; 11: 214-7.
- Nakayama M, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39:503-12.
- 6. Ponticelli C, et al. Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 2363–72.
- Cattran DC, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group.
- Kidney Int 1999; 56: 2220-6.
- Waldman M, et al. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. Nat Rev Nephrol 2009;
   5:469-79.
- 9. Kalliakmani P, et al. Benefit and cost from the long-term use of cyclosporine-A in idiopathic membranous nephropathy. Nephrology (Carlton) 2010: 15: 762-7. Lorenz EC, et al. Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis after kidney transplantation. Kidney Int 2010: 77: 721-8.

## Ⅲ 疫学・予後

# 2

## 寛解率・無効率・予後

### 要約

病型ごとに寛解率,無効率,予後は異なる.微小変化型ネフローゼ症候群の寛解率は90%以上であるが,再発率は30~70%と高頻度である.巣状分節性糸球体硬化症は微小変化型ネフローゼ症候群と比較すると寛解率は高くなく,末期腎不全に至る率も高い.ステロイド治療に対して半数程度は無効性を示す.バリアントタイプによって治療の有効性と腎予後は異なる.わが国の巣状分節性糸球体硬化症例のデータでは20年で33.5%の腎生存率であった.わが国の膜性腎症の寛解率は比較的高く,ステロイド単独投与により73.1%が完全寛解もしくは不完全寛解になるともいわれる.自然寛解も30%程度認められる.しかし、20年の観察では腎生存率は59%であった.

実臨床ではすべてのネフローゼ症候群の患者が適切な時期に腎生検を受け、病型に応じた治療がなされているとは限らない。何らかの身体的特徴(年齢)や併存する疾病(片腎、精神疾患、癌、肝硬変、高度心不全)や薬物服用(冠動脈疾患ステント留置術後の抗凝固薬・抗血小板薬服用中など)から、腎生検を行わずに対応するケースも多い。そのため包括的な難治性ネフローゼ症候群の疫学・予後について明確にすることは困難である。このことを前提条件として、以下、主要な原発性ネフローゼ症候群の寛解率、無効率、予後について記載する。

## 1) 寛解率

## 1. 微小変化型ネフローゼ症候群(Minimal change nephrotic syndrome: MCNS)

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 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歳以上であれば若年者に比して寛解導入までの期間が遷延する傾向が報告されている<sup>3)</sup>. 早期寛解導入

には迅速な積算投与量を確保する目的でステロイドパルス療法が副作用も少なく有効という意見もある $^{4)}$ . しかし,その後のステロイド減量に伴う再発率は $^{30}$ ~ $^{70}$ %と高頻度である $^{12,5)}$ . 頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では,再発予防とステロイド減量支持療法として免疫抑制薬の併用が推奨される.わが国からは,シクロスポリン(CyA)やミゾリビン(MZR)をステロイドと併用することで寛解率が向上するとの報告もある $^{67,9)}$ . LDL 吸着療法がMCNSの寛解導入に有効との報告もあるが,ここにはFSGSとMCNSの鑑別診断の限界に基づく誤認も否定できない $^{10}$ .

## 2. 巣状分節性糸球体硬化症(Focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)

FSGS は MCNS と類似の発症様式・臨床像を呈するが、多くはステロイド抵抗性の経過をとり末期腎不全に至る率も高い。 寛解導入にはプレドニゾロン換算 1 mg/kgBW/日相当のステロイド療法を少なくとも 4 週間行うが、海外では短期使用では効果不十分で 16~24 週間もしくはそれ以上の期間で中等量から高用量(prednisolone として 0.5~2 mg/

kgBW/日)のステロイド療法が推奨されている $^{11,12)}$ . ステロイド薬内服単独での寛解導入率は高くはなく、ステロイドパルス療法の有効性も報告されている $^{13\sim15)}$ . FSGS にはさまざまなバリアントが存在し、ステロイド抵抗性の場合は、CyA を免疫抑制薬として追加することが推奨されている $^{16,17)}$ . さらに、持続する高脂血症の改善から免疫抑制療法の効果を増強する LDL アフェレシス療法の有効性も示されている $^{18\sim20)}$ . 治療抵抗性を示す症例が LDL アフェレシスを契機に改善する場合があるので、試みてもよい治療法である.最終的に FSGS は種々の治療法を組合せることで寛解率は 70%まで向上するともいわれる $^{11)}$ .

## 3. 膜性腎症(Membranous nephropathy: MN)

MN は高齢者ネフローゼ症候群で最も頻度が高く、さらに37.8%は難治性ネフローゼ症候群を呈する。わが国のMNの予後は比較的よいという報告もあり、ステロイド単独投与により73.1%が完全寛解もしくは不完全寛解になり、腎不全への進展も少ないとされていた<sup>21~23)</sup>. わが国ではMNにステロイド薬以外にCyAやMZR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>8,9)</sup>.

蛋白尿の減少は予後の改善に関連する<sup>23,24)</sup>. さらに、長期予後を観察したところ約 30%は自然寛解する<sup>25,26)</sup>. 尿蛋白が 4 g/日以下の場合は、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 Ⅲ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勧告する意見もある<sup>27)</sup>. 特に、患者が高齢者であれば副作用の強い薬物介入より対症的補助療法(RAS 系阻害薬や利尿薬など)で経過観察することも 1 つの選択肢である. さらに、MN では病態や予後に影響を与える合併症の頻度が高いので、血栓症や感染症予防も兼ねた補助療法も考慮すべきである<sup>28)</sup>.

## 4. 膜性增殖性糸球体腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)

MPGN は成人には非常にまれな疾患で、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8~30 歳代の若年層に限られ、それ以降の発症はほとんどが続発性である $^{27,29,30)}$ . 続発性

MPGN は感染症のコントロールのみでも軽快するので、基礎疾患の鑑別診断と治療を優先する。例えば、肝炎ウイルス感染が原因の場合、インターフェロン(IFN)、抗ウイルス薬を中心とした抗ウイルス療法によって改善することがある

本疾患の寛解率に関しては十分なRCT はなく、また 1970~1980 年代の報告には C型肝炎ウイルス関連 MPGN が含まれているため参考にはできない。このように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い $^{31}$ )、小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験であるが、特発性 MPGN type I に長期経口ステロイド療法(プレドニゾロン 2 mg/kg/隔日から開始して 20 mg/隔日を維持量とする)で腎機能は安定していたと報告されている $^{33,34}$ )。一方、II型 MPGN は予後不良で寛解率は 5%未満といわれているが、発症頻度は 100 万人に 2 ~3人と非常にまれで確証はない、II型 MPGN の予後は I型に近いとされているが、同様にまれなためエビデンスとなるようなものはない。

## 2) 無効率

#### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

ステロイド導入される MCNS の 90%以上に有効性があり、一次無効症例は腎生検診断時に 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>10)</sup>. 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>35)</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.

#### 2. 巢状分節性糸球体硬化症

ステロイド導入される FSGS のほぼ 50% が無効であると報告されている。しかし、FSGS は小児好発疾患であり、全例に腎生検ができるわけでない。そのため、小児症例では RCT にステロイド抵抗性ネフローゼ症候群として調査対象を設定していることが多く、正確な無効率は明らかでない。

#### 3. 膜性腎症

難治性ネフローゼ症候群を発する率は37.8%と高率であり、治療6カ月時点において一次無効は40%

程度と考えられる.しかし,前述のように長期的に 約30%は自然寛解する<sup>25,26)</sup>. そのため無効率の評価 はどの時点で行うかによって異なるために,正確な 数字は明らかでない.

#### 4. 膜性增殖性糸球体腎炎

特発性 MPGN の無効率は明らかでない.

#### 3) 腎予後

#### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

成人発症の MCNS における腎不全への進行はほとんどない<sup>36)</sup>.しかし,重症 MCNS 例で急性腎不全の発症が散見される.尿細管間質への細胞浸潤やエンドセリン-Iの発現過剰等があるとその予後が不良となる場合がある<sup>37~39)</sup>.ステロイド投与期間が短いと再発率が高く,このような頻回再発型ではシクロスポリンの併用が推奨されるが<sup>36,40)</sup>,シクロスポリン腎症によって腎予後が規定される可能性もあるため,その使用は5年をめどに控えるか,小児例では継続使用のための腎生検による不可逆的なシクロスポリン腎症の発症がないか精査が必要である.

#### 2. 巢状分節性糸球体硬化症

FSGS の治療法は十分に確立されていないが、ネフローゼ症候群から脱しきれない症例の予後がきわめて不良である。一方、不完全寛解 I 型以上まで改善した症例の予後は比較的良好と報告されているので、一日尿蛋白量 1 g 未満を目指して積極的な治療が重要である<sup>7)</sup>. Thomas らの 197 例の FSGS 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>41)</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、腎予後は不良である.

#### 3. 膜性腎症

わが国における1,008 例の調査結果によると<sup>35)</sup>, 腎生存率(非透析率)は10年で89%,15年で80%, 20年で59%であり、長期的な予後は必ずしも良好と はいえない。しかし、本疾患は比較的高齢者に多発 していることから加齢に伴う腎不全の加速も考慮に いれると、腎予後は比較的良好と考えるべきである。

#### 4. 膜性增殖性糸球体腎炎

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>32)</sup>

#### ●文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, reccurrence, remission, relapse, prognosis)にて、2012年7月までの期間で検索した。

#### ●引用文献

- Fujimoto S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.
- Nakayama M, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-12.
- Tse KC, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316–20.
- Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J(Clin Res Ed) 1985; 291: 1305-8.
- Takei T, et al. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2007; 11: 214-7.
- Matsumoto H, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. Intern Med 2004; 43:668-73.
- Lee HY, et al. 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: 375-81.
- 8. Shibasaki T, et al. 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: 117-26.
- Fujinaga S, et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporine administration. Pediatr Nephrol 2011; 26: 479-83.
- Muso E, et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai-FGS-Apheresis Treatment(K-FLAT)Study Group. Kidney Int Suppl 1999: 71: S122-5.
- Matalon A, et al. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2000; 20: 309–17.
- 12. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2002; 62: 2301-10.
- 13. Kirpekar R, et al. Clinicopathologic correlates predict the

- outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1143-52.
- 14. Chang JW, et al. Low-dose methylprednisolone pulse therapy in Chinese children with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Int 2007; 49: 349-54.
- Pena A, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1875-80.
- 16. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? Kidney Int 2009; 76: 487–91.
- Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. Expert Opin Pharmacother 2009: 10:615-28.
- Tojo K, et al. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis (FGS). Jpn J Nephrol 1988; 30: 1153-60.
- Hattori M, et al. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1121-30.
- Muso E, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis(LDL-A) on refractory nephrotic syndrome(NS) due to focal glomerulosclerosis(FGS). Clin Nephrol 2007; 67:341-4.
- 21. 堺 秀人,他: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.
- Shiiki H, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.
- Kida H, et al. Long-term prognosis of membranous nephropathy. Clin Nephrol 1986: 25: 64-9.
- Troyanov S, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. Kidney Int 2004: 66: 1199–205.
- Bazzi C, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. Kidney Int 2000; 58: 1732-41.
- Schieppati A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329: 85–9.
- Cattran DC, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop

- recommendations. Kidney Int 2007; 72: 1429-47.
- 28. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎誌 2011; 53:78-122.
- Neary JJ, et al. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome
   J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2052-7.
- Smith RJ, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. J Am Soc Nephrol 2007: 18: 2447–56.
- Little MA, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. Kidney Int 2006; 69: 504-11.
- 32. Cameron JS, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 1983; 74: 175– 92.
- 33. Zäuner I, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group(CGTS). Nephrol Dial Transplant 1994: 9: 619-22.
- 34. Jones G, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3160-4.
- Waldman M, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.
- Mak SK, et al. Long-term outcome of adult-onset minimalchange nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201.
- Bohle A, et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. Pathol Res Pract 1992: 188: 908-24.
- Takeda Y, et al. Two cases of nephrotic syndrome(NS)induced acute kidney injury(AKI)associated with renal hypouricemia. Clin Nephrol 2011; 76: 78-82.
- Chen CL, et al. Increased endothelin 1 expression in adultonset minimal change nephropathy with acute renal failure.
   Am J Kidney Dis 2005; 45: 818-25.
- Ehrich JH, et al. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr 1993; 152: 357-61.
- Thomas DB, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. Kidney Int 2006; 69: 920-6.

## Ⅲ 疫学・予後

# 3

## 合併症発生率

### 要 約

ネフローゼ症候群にはさまざまな合併症が発症する.海外のコホート研究では心血管系疾患の合併が多いとされているが、わが国の実情とは異なるようである.ネフローゼ状態とステロイド薬、免疫抑制薬の使用により感染症も警戒しなければならない合併症であるが、その頻度は明確にはなっていない.血栓症も海外からの報告では高率に認められる合併症とされているが、わが国においても欧米化の影響で注意が必要な合併症である.悪性腫瘍はネフローゼ症候群の合併症とされるが、日本あるいは中国などアジアからの報告では、欧米より少ない頻度である可能性がある.急性腎不全も重要なネフローゼ症候群の合併症である.高齢者に多く合併する傾向がある.

#### 1. 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名の非糖尿 病性ネフローゼ症候群の成人患者を対象とした海外 の後ろ向きコホート研究では、高血圧と喫煙による 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 $^{1)}$ . 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、必ずしも高リスク群とは結論で きない<sup>2)</sup>. 小児再発性ネフローゼ症候群の既往歴を 有する成人の心血管病の発症リスクについても、一 般人と有意差がないことが報告されており3). 小児 期のネフローゼ症候群による心血管病の発症リスク

は完全寛解後に減少するものと考えられる.

#### 2. 感染症

前述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2) ただし難治性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  $t^{4}$ . また $\gamma$ グロブリン $(10\sim15~g/H)$ の4週ごと投 与による血清 IgG 600 mg/dL 以上への維持は、感染 症罹患率を有意に改善した. 近年報告されたシステ マティックレビューにおいても、静注免疫グロブリ ンは小児ネフローゼ症候群における院内感染ならび に一般感染症の予防に有効であることが示され た5). ただしここで対象となった研究はすべて中国 で行われた小規模のもので、各研究の質も低く、強 固なエビデンスに基づくものとは言い難い.トルコで行われた 268 名の小児ネフローゼ症候群患者を対象とした腹膜炎の合併に関する検討では,5年間の観察期間中に7名の患者に8回の腹膜炎エピソード(2.6%)を認め、全例が再発時に発症しており、予防策として肺炎球菌ワクチン接種を推奨している<sup>6)</sup>.

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。

以上のように,難治性ネフローゼ症候群,特に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. 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. 小児ネフローゼ症候群患者を対象とした検討で は、アンチトロンビンⅢの減少およびフィブリノゲ ンの上昇が深部静脈血栓症に関連し、治療によるネ フローゼ症候群の寛解に並行してこれらの異常も正 常化した<sup>7)</sup>. ネフローゼ症候群と血栓塞栓症の疫学 については、1979~2005年に米国で行われたネフ ローゼ症候群患者を対象とした大規模な後ろ向きコ ホート研究で、1.5%の患者に深部静脈血栓症が、 0.5%の患者に肺塞栓症が認められた<sup>8)</sup>. 1995~2004 年にオランダで行われたネフローゼ症候群患者 298 症例の後ろ向きコホート研究では、ネフローゼ症候 群の静脈・動脈血栓塞栓症の年間発症率はそれぞれ 1.02%, 1.48%と高く, 肺塞栓症の発症危険度は非ネ フローゼ症候群の 8 倍であった<sup>9)</sup>. 特にネフローゼ 症候群の発症から6カ月以内では、静脈・動脈血栓

塞栓症の相対リスクはそれぞれ 9.85%, 5.52% (一般 集団の140倍,50倍)と高値であった。近年、さら に大規模なコホート研究の結果が報告され、米国お よびカナダでレジストリーに登録された特発性膜性 腎症患者898名において、静脈血栓塞栓症の合併は 7.2%で、ネフローゼ症候群の発症後、中央値 3.8 カ 月で最初の静脈血栓症を合併していた10) 年齢 性 別. 蛋白尿. 免疫抑制薬で補正すると. 低アルブミ ン血症. 特に 2.8 g/dL 未満が独立したリスク因子で あった. 静脈血栓塞栓症では尿蛋白量/血清アルブ ミン値が有意な予測因子であり,一方,動脈血栓塞 栓症では動脈硬化に関する古典的な危険因子(年齢, 高血圧、喫煙、糖尿病など)がそのまま該当し、一般 集団と比較した相対リスクは約8倍であった. 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11) これらの報告をまとめた最新の総説では、ネ フローゼ症候群に合併する血栓塞栓症の頻度は. 小 児では9.2%,成人では26.7%とされている $^{12)}$ .また ネフローゼ症候群の原因によって腎静脈血栓症の頻 度は異なり、高頻度に認められるのは膜性腎症 (37%). 膜性增殖性糸球体腎炎(26.2%). 微小変化 型ネフローゼ症候群(24.1%). 巣状糸球体硬化症 (18.8%) およびその他(28.3%)であった $^{12,13)}$ . 肺塞栓 症の頻度については、血清アルブミン値 2.0 g/dL 以 下のネフローゼ症候群患者89例に対して肺シンチ グラムおよび肺動脈造影を行った検討で、32%に肺 塞栓症が無症候性に存在することが報告されてお り、無症状のために相当数の患者において肺塞栓症 が診断されていない可能性がある14).

#### 4. 悪性腫瘍

以前より、特に欧米においてはネフローゼ症候群に悪性腫瘍が合併しやすいとされてきた。1975~1994年までに膜性腎症と診断された107症例を対象とした後ろ向きのコホート研究では、悪性腫瘍を合併していた症例は9例(8.4%)で、7例は悪性腫瘍の診断半年前に蛋白尿を生じていた15)。また1994~2001年にフランスで行われた後ろ向きコホート研究では、膜性腎症患者240症例のうち腎生検時あるいは生検後1年以内に悪性腫瘍を合併したのは24例(10%)で、標準化罹患比は9.8であった16)。ノル

ウェーの腎生検レジストリーと癌レジストリーから 1988~2003年に膜性腎症と診断された 161 症例を抽出した検討では,9 例で腎生検前に,3 例で腎生検後半年以内に悪性腫瘍の合併が認められ(7.5%),標準化罹患比は腎生検後5年以内で2.2,腎生検後5~15年で2.3と上昇していた<sup>17)</sup>.これらの報告をまとめると,欧米の膜性腎症患者の7~10%に悪性腫瘍の合併を認め,固形癌としては肺癌が最も多く,次いで消化器癌,腎癌と続き,いずれもネフローゼ症候群の診断前後1年未満に発見されている.

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>18)</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>2)</sup>. また 2012年に日本腎臓学会・腎生検レジストリー(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 膵癌の2例のみであった $^{19}$ . アンケートや I-RBR で も症例のエントリーに施設バイアスが混入している 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 欧米人に比べて明らかに低いものと推定される。し かし、一般集団との比較は困難であり、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.

#### 5. 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を主たる原疾患とした75症例、79回の急性腎不全エピソードに関する総説では、ネフローゼ症候群の診断後、平均29日目に急性腎不全と診断されていた<sup>20)</sup>.58例のエピソードで腎機能が回復し、14例で死亡あるいは維持透析が必要となり、また3例で経過が不明であった。循環血液量低下の所見は必ずしも記載されておらず。多く

の症例では体液量補正後も腎機能の改善がなく. 尿 細管壊死の所見が少なくとも60%の症例で確認さ れた、急性腎不全の発症メカニズムを考慮すると、 高齢者を中心とする難治性ネフローゼ症候群患者は そのハイリスク群と推定される。特に低アルブミン 血症による有効循環血漿量の低下は腎前性急性腎不 全のリスクであり、高齢者では基礎となる血管病変 を背景に容易に腎循環不全を介して急性腎不全を発 症し、また腎性急性腎不全へと進行するものと考え られる. 治療に際しては. 利尿薬の中止とともに適 切なアルブミン製剤の投与による有効循環血漿量の 維持が重要である. 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、1990年1月~2012年7月の期間で検索した. そのほか、ハンドサーチにより検索した.
- 2. 感染症:文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, infection)で、1990年1月~2012年7月の期間で検索した。そのほか、ハンドサーチにより検索した。
- 3. 血栓症: 文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, thrombosis)で, 1990年1月~2012年7月の期間で検索した. そのほか, ハンドサーチにより検索した.
- 4. 悪性腫瘍: 文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, neoplasm)で, 1990年1月~2012年7月の期間で検索した. そのほか, ハンドサーチにより検索した.
- 5. 急性腎不全: 文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, acute kidney failure, acute kidney injury)で、1990年1月~2012年7月の期間

で検索した. 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

- #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
- #2. 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

- Ordoñez JD, et al. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 44: 638-42.
- 堺 秀人,他.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.
- 3. Lechner BL, et al. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:744-8.
- Ogi M, et al. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1994; 24: 427–36.
- Wu HM, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD003964.
- Uncu N, et al. Primary peritonitis in children with nephrotic syndrome: results of a 5-year multicenter study. Eur J Pediatr 2010: 169: 73-6.
- Citak A, et al. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. Pediatr Nephrol 2000: 14:138-42.
- Kayali F, et al. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. Am J Med 2008; 121: 226–30.

- Mahmoodi BK, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation 2008; 117: 224-30.
- Lionaki S, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012: 7:43-51.
- Kerlin BA, et al. Epidemiology and risk factors for thromboembolic complications of childhood nephrotic syndrome: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium (MWPNC) study. J Pediatr 2009: 155: 105-10.
- 12. Kerlin BA, et al. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 7:513-20.
- 13. Singhal R, et al. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. Thromb Res 2006: 118: 397-407.
- Cherng SC, et al. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. Clin Nucl Med 2000: 25: 167-72.
- Burstein DM, et al. Membranous glomerulonephritis and malignancy. Am J Kidney Dis 1993: 22: 5–10.
- Lefaucheur C, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int 2006; 70: 1510-7.
- Bjorneklett R, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. Am J Kidney Dis 2007: 50: 396-03
- Zeng CH, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. Am J Kidney Dis 2008: 52:691-8.
- Yokoyama H, et al. Membranous nephropathy in Japan: Analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.
- Smith JD, et al. Reversible renal failure in the nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1992: 19: 201-13.

## IV 治療



## 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】

## 

推奨グレード B 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C1 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単独使用は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される.

推奨グレード なし ステロイドパルス療法は、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(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 蛋白減少や腎機能低下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や,2012年のKDIGOガイドラインによれば、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、また腎機能低下抑制に有効であるとしている。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メタアナリシス<sup>1)</sup>や RCT<sup>2~4)</sup>

があり、成人例の報告34)では、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>5~10)</sup>では、特に小児と成人<sup>5)</sup>、18歳~ 50歳の若者と50歳以降の成人6,30歳未満と30歳 以上8)を比較検討しているが、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. ただ し、若年者のほうに再発が多くみられている<sup>8,9)</sup>. た だし. これらの研究は観察研究であり症例バイアス が結果に影響している可能性は否定できない. また 成人の特徴としては $^{10)}$ ,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. このような場合もステロイド治療により腎 機能回復が得られることがある. ほかに副腎皮質ス テロイド療法なしでシクロホスファミドのみの初期 治療がなされた報告があるものの、ステロイド療法 群の反応率 90%以上8.9)に比べ. 8 例中 7 例の完全寛 解、治療反応率 87.5%とやや低め11)である。なお諸 外国では、成人微小変化型ネフローゼ症候群で経口 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>7,12)</sup>. しかし. わが国の観察研究<sup>13)</sup>では. 成人微 小変化型ネフローゼ症候群においてのステロイドパ 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報 告しているため注意が必要である. 一方で、日本人 MCNS を対象としたステロイドパルス治療と経口 ステロイド薬30 mg/日による無作為比較試験では 寛解率に差はなかったと報告されている<sup>14)</sup>. 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ので副作用にも注意が必要 である15). これらを踏まえ、ステロイドパルス療法 は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)にて 2012 年7月に期間を限定せず文献検索を行った。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

- #1. 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.
- #2. KDIGO: Kidney Int supple 2012; 2:177-80.

#### ●引用文献

- 1. Gipson DS, et al. Pediatrics 2009; 124:747-57.(レベル 2)
- 2. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD001533.(レベル 2)
- 3. Black DA, et al. Br Med J 1970; 3:421-6.(レベル 2)
- 4. Coggins CH. Trans Am Clin Climatol Assoc 1986 ; 97 : 18–26.(レベル 2)
- 5. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 : 2192–201. (レベル 4)
- 6. Tse KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 ; 18 : 1316–20.(レベル 4)
- 7. Palmer SC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008: CD001537.(レベル 2)
- 8. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 687–92.(  $\nu$   $^{\checkmark}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$  4)
- 9. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39:503-12.(レベル4)
- 10. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986; 29:1215-23.(レベル 4)
- 11. Al-Khader AA, et al. Clinical Nephrology 1979 : 11 : 26–30.(  $\lor \land \lor \lor \lor )$
- 12. Imbasciati E, et al. Br Med J 1985;291:1305–8.(レベル 2)
- 13. Fukudome K, et al. Nephrology 2012; 17: 263-8.(レベル 4)
- 14. 東條静雄, 他. 腎と透析 1994; 36:1053-64. (レベル2)
- 15. 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C1 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、ステロイド抵抗性あるいは再発例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 なし 腎機能低下抑制効果は明らかでない.

### ● 要約

ステロイド抵抗性あるいは再発例の微小変化型ネフローゼ症候群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

小児の微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を含むネフローゼ症候群については、国内外においてメタ解析<sup>1,2)</sup> やランダム化比較試験<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。ステロイド抵抗性あるいは再発例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の有効性を検証したメタ解析は存在しない. 小児のネフローゼ症候群の約 90%が MCNS であるのに対して, 成人では 10~25%にすぎないことも,成人でランダム化比較試験の実施が困難な理由の1つである. 成人MCNS については2つのランダム化比較試験が報告されている. 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小児・FSGS を含むステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に関する小規模ランダム化比較試験30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 再発例に対するランダム化比較試験 $^6$ )では、シクロスポリンとステロイド(0.8 mg/kgBW/H) 併用療法群では、ステロイド単独療法群(1.0 mg/kgBW/H) 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月に期間を限定せず検索した。

#### ● 引用文献

- 1. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010: CD003594(レベル 2)
- 2. Durkan AM, et al. Kidney Int 2001; 59: 1919-27.(レベル 1)
- 4. Niaudet P. Pediatr Nephrol 1992; 6:1-3.(レベル 2)
- 6. 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 (ご) 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推奨する.

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

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。平成22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や2012年 の KDIGO ガイドラインによれば、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 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 150 mg/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50~100 mg/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 $^{1\sim 12)}$ . それらの報告のうち、特に成人の場合 $^{1.5.7.8)}$ 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 $^{1.5)}$ . 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 $^{1.3\sim 7)}$ . 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ロン $^{500}$ ~ $^{1,000}$  mg/日、点滴静注 $^{3}$ 日間連続投与を $^{1}$ 2 $^{-1}$ 2週間隔ほどで $^{3}$ 2 $^{-1}$ 2 $^{-1}$ 2週間隔ほどで $^{3}$ 2 $^{-1}$ 2 $^$ 

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 lesion 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²)、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。

#### ● 参考にした二次資料

#1. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011:53:78-122. #2. KDIGO: Kidney Int supple 2012:2:181-5.

#### ●引用文献

1. Troyanov S, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061-8.(レベル 4)

- 2. Goumenos DS, et al. Nephron Clin Pract 2006; 104: c75-82.(レベル4)
- 3. Pei Y, et al. Am J Med 1987; 82:938-44.(レベル 4)
- 4. Stirling CM, et al. QJM 2005; 98:443-9.(レベル 4)
- 5. Korbet SM, et al. Am J Kidney Dis 1994 ; 23 : 773–83.( $\nu$   $\stackrel{\checkmark}{\sim}$   $\nu$  2)
- 6. Banfi G, et al. Clin Nephrol 1991; 36:53-9.(レベル 4)
- 7. Cattran DC, et al. Am J Kidney Dis 1998; 32:72–9.(レベル 4)
- 8. Rydel JJ, et al. Am J Kidney Dis 1995; 25:534-42.(レベル
- 9. Hari P, et al. Pediatr Nephrol 2001;16:901–5.(レベル 4)
- 10. Kirpekar R, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1143-52.(レベル4)
- 11. Chang JW, et al. Pediatr Int 2007; 49: 349-54.(レベル 4)
- 12. Pena A, et al. Pediatr Nephrol 2007; 22:1875-80.(レベル 4)
- 13. Tune BM, et al. J Am Soc Nephrol 1997:8:824-32.(レベル 4)

## 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C1 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、ステロイド併用により尿蛋白減少に有効であり推奨する.

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 $^{1,2}$ やランダム化比較試験 $^{3\sim5}$ 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

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 $^{6-9)}$ .成人のFSGSに対するシクロスポリンの有効性に関しては、メタ解析 $^{9}$ において、シクロスポリン(3.5 $\sim$ 5.0 mg/kgBW/日)と低用量ステロイド(0.15 mg/kgBW/日)併用療法群がステロイド単独療法群に比し、有意に寛解導入に優れていること

が報告されている. 小児例も含むステロイド抵抗性症例を対象に,支持療法群との寛解率,尿蛋白量を比較したランダム化比較試験<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,SRNSを対象としたシクロスポリン・低用量ステロイド併用療法群とステロイド単独群のランダム化比較試験<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かった(p<0.001). 一方,治療抵抗例を対象に,クロラムブシルとの寛解導入率,長期腎生存率を比較したランダム化比較試験<sup>10)</sup>では,両群とも6割以上が寛解し,4年後の腎生存率も83%と良好であった.

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。

#### ●引用文献

- 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)
- 9. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008(3): CD003233.(レベル 1)
- 10. Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004;43:10-8.(レベル 2)

## ○○ 5 頻回再発型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 C1 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.

推奨グレード C1 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.

### ● 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、ミゾリビ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、ミゾリビン、シクロホスファミド〔薬事承認上は適応外であるが、公知申請制度によりエンドキサン錠(50)はネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン薬による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限り保険適用である〕などの免疫抑制薬の併用を推奨している#1). そこで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における頻回再発型ネフローゼ症候群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

成人の頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症 候群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ランダム化比較試験はな 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 らによるランダム化比較試験(微 小変化型,あるいは巣状分節性糸球体硬化症以外の 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成人(16歳以 上)11 例を含む66 例のネフローゼ症候群を対象とし 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1). 試験開始2 年後の寛解維持率は61%(22/36例). 頻回再発型ス テロイド依存性ネフローゼ症候群を含むシクロホス ファミド投与群で63%[成人例では60%(3/5例)], 33%(5/15例)に頻回再発型ステロイド依存性ネフ ローゼ症候群を含むシクロスポリン投与群では 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.上記ランダ ム化比較試験は対象とした成人症例数が少なく. ま た頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群に 限った明確な解析がなされていない点などその解釈 には慎重を要する.

そのほかシクロホスファミドに関しては、Makら

が51 例の成人の微小変化型ネフローゼ症候群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 例の成人発症微小変化型ネフローゼ症候群の長期経過に関する後ろ向き観察研究の一部で、23 例の頻回再発型を含む36 例のシクロホスファミド投与例(うち11 例でプレドニゾロン併用)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 らによるランダム化比較試験の結果を支持するものである

欧米では  $2.5\sim3.0$  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  $50\sim100$  mg/日で  $8\sim12$  週間投与することが多い.

### 2. ミゾリビン

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群を対象としたランダム化比較試験ではプレドニゾロン(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4)。また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、

プレドニゾロ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、症例報告として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報告がある<sup>6)</sup>.

#### ● 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.

### ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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. 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4)
- 3. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986;29:1215–23.(レベル 4)
- 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)

#### 

推奨グレード C1 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経口低用量ステロイドへのシクロスポリン(3.5 mg/kgBW/日)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推奨する.

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  $(R \oplus G) < 0.3 \text{ g/H})$  または不完全寛解  $(R \oplus G) < 0.3 \text{ g/H})$  または不完全寛解  $(R \oplus G) < 0.3 \text{ g/H})$  に至らない場合をステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と定義しており、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症では、シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド  $( \oplus G)$  薬事承認上は適応外であるが、公知申請制度によりエンドキサン錠 $( \oplus G)$  はネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン薬による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限り保険適用である」などの免疫抑制薬の追加、併用投与を推奨している $( \oplus G)$  そこでステロイド抵抗性ネフローゼ症候群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ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に限定しておらず、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.

成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象 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

ランダム化比較試験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ネフ ローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症)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ラ ンダム化比較試験を報告した2). 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 チニ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±18 mL/分. プレドニゾロン単独群で-23±39 mL/分であり、50%以上のクレアチニンク 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 スポリン併用群で優位な腎機能保持効果が観察され た. これらは巣状分節性糸球体硬化症が確認された 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、 病理組織診断が巣状分節 性糸球体硬化症の例あるいは組織学的には微小変化 型であっても治療抵抗性で臨床的に巣状分節性糸球 体硬化症が強く疑われる例などに限れば、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. そのほかの免疫抑制薬

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ランダム化比較試験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ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症)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(15 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3)。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、プロトコー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ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症)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 $\sim$ 6 mg/kgBW/日)投与群,ミコフェノール酸モフェチル(25 $\sim$ 36 mg/kgBW/日,最大 2 g/日)+デキサメサゾン[0.9 mg/kgBW/日,週初め 2 日(毎週 1 $\sim$ 8 週,2 週ごと 10 $\sim$ 26 週,4 週ごと 30 $\sim$ 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 $^{4}$ .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.

#### ●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.

#### ● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 佐々木成, 他. 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

- 1. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008(3): CD003233.(レベル 1)
- 2. Cattran DC, et al. Kidney Int 1999; 56: 2220-6.(レベル 2)
- 3. Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004; 43:10-8.(レベル 2).
- 4. Gipson DS, et al. Kidney Int 2011; 80:868-78.(レベル 2)

#### 【膜性腎症】

## 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 C1 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは支持療法は、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考慮してもよい.

推奨グレード なし 長期的な視点からは腎機能低下抑制は期待できない.

### ● 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、腎機能低下抑制に優れているとはいえない.特に高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く注意する必要がある.

### 背景・目的

膜性腎症の長期予後に関する報告では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#1). 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

#### 1. 尿蛋白減少

ランダム化比較試験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(ACE 阻害薬あるいは ARB) 非投与 109 例を含む 328 例のステロイド. 免疫抑制薬非投与ネフローゼ 型膜性腎症例を対象としたネフローゼ型膜性腎症の 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% とされている。一方 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% としており、特に一日蛋白尿が8g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 ると報告している.

また、ステロイドや免疫抑制薬非投与下でのネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬の効果につ

いては2つの少数例での検討結果が報告されてい る. Gansevoot らの報告では3g/日以上の尿蛋白を 呈するステロイドや免疫抑制薬非投与(追加記述)の 膜性腎症14例においてリシノプリル投与前後で尿 蛋白が 9.8 ± 1.4 g/日から 3.9 ± 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/ 日以上の尿蛋白を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±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±1.5 g/日, 投与後  $6.1\pm3.2 \text{ g/H})^{3}$ . そのほかわが国のステロイド, 免 疫抑制薬非投与膜性腎症例の経過報告では、免疫抑 制療法非施行下で支持治療として抗血小板薬と ACE 阴害薬の投与が行われた例では平均6.1 ± 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 37.4%(61/161 例). 23.0% (37/161 例), 19.2% (31/161 例), 19.9% (32/ 161 例)であり、ステロイド、免疫抑制薬投与群と比 べると、ステロイド、免疫抑制薬非投与群では完全 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>4)</sup>. これらの報告か らは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. 高齢者や多数の合併症がありステロイド 薬や免疫抑制薬の使用が懸念される症例では、無治 療あるいは支持療法にて経過観察することも妥当と 思われる.

#### 2. 腎機能低下抑制

上記わが国例での報告ではステロイド、免疫抑制

薬非投与群の8.7%(14/161例)で血清クレアチニン値が1.5 mg/dL以上に上昇し、またステロイド、免疫抑制薬非投与群の腎生存率は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する必要がある。

また、少なくとも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、ネフローゼ型膜性腎症においては無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法単独治療により腎機能低下抑制を期待することはできない。しかしながら、RA系阻害薬はわが国のネフローゼ症候群診療指針では「補助療法」として位置づけられており、高血圧を合併するなど適応があれば使用を考慮すべきと考えられる。

#### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syn-

drome, idiopathic membranous nephropathy, conservative therapy)で, 2012年7月までの期間で検索した.

#### ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.

#### ● 引用文献

- 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.( $\nu \land \nu$  5)
- 4. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.(レベル 4)

## ○○ 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C1 膜性腎症に対するステロイド単独治療は、支持療法と比較して腎機能低下抑制に有効である可能性があり推奨する.

| 推奨グレード なし | 尿蛋白減少に対する有効性は明らかではない。

### ● 要 約

膜性腎症に対して、ステロイド単独治療は無治療群と比較して尿蛋白減少効果に関して優れているとはいえない。日本人を対象とした後ろ向き研究では、ステロイド単独治療、ステロイド+シクロホスファミド併用群、支持療法群の間で寛解率に有意差はない。しかし、前者2つには支持療法群と比較すると腎機能低下抑制効果が認められた。

### 背景・目的

海外では、ネフローゼ型膜性腎症に対してステロイドとアルキル化薬あるいは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. 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検討した.

## 解説

膜性腎症に対して、ステロイド単独治療の有効性 を無作為前向き比較研究(RCT)で評価した論文は 少ないが、Coggins<sup>1)</sup>、Cattran<sup>2)</sup>、Cameron<sup>3)</sup>らの論 文がある. Coggnis らは $^{1)}$ . プレドニゾンを $100\sim150$ mgを2カ月間隔日服用した治療群と無治療群で RCT を実施している。その結果では、蛋白尿の寛解 率と腎機能低下抑制に関してはプレドニゾン単独治 療群が有意に優れていたと報告している. 経過観察 中. 血清クレアチニン5 mg/dL を超えた症例はプレ ドニゾン単独治療群では34例中1例であったが、無 治療群では38例中10例が超えた(p<0.02). Cattran らは $^{2)}$ . 6カ月間プレドニゾン  $45 \text{ mg/m}^2$ 隔日投与し たステロイド単独治療群と無治療群による RCT を 実施している、その結果では、両群を比較して、8 年間の経過観察では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 らは $^{3)}$ ,約50名ずつの症例をプレドニゾロン隔 日6カ月間投与群と無治療群による RCT を実施し ている. 3年間の経過観察をしているが、やはり蛋 白尿の寛解率と腎機能低下速度に関して、両群間に 有意差はなかったと報告している.

一方、Shiiki らの<sup>4)</sup>厚生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、ステロイド単独治療群(357 例)、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。しかし、末期腎不全に至る腎予後を比較すると、ステロイド単独治療群とステロイド+シクロホスファミド併用群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、ステロイド単独治療群とステロイド・シクロホスファミド併用群の両者における腎予

後の差は認められなかった.

以上の結果より膜性腎症に対してステロイド単独治療は腎機能低下抑制効果があると判断される. 尿蛋白抑制効果に関しては、ステロイド単独治療が無治療と比較して必ずしも優れているとはいえない. 海外では RCT によりステロイド単独治療に比してステロイド+アルキル化薬<sup>5,6)</sup>、ステロイド+シクロスポリン併用<sup>7)</sup>がより寛解導入に対して優れていると報告されている. ただし、後ろ向き研究ではあるがわが国の膜性腎症のまとめでは<sup>4)</sup>、ステロイド単独治療とステロイド+シクロホスファミド併用の間において寛解率、腎予後に差がないことから、両治療に差はないものと考えられる. 今後、わが国の膜性腎症例を対象としたステロイド単独治療とステロイド+アルキル化薬あるいはカルシニューリン阻害薬併用の前向き研究が必要と考えられる.

#### ● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: non-nephrotic, membranous nephropathy)で, 2012年7月までの期間で検索した.

#### ●参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.

#### ●引用文献

- 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. Ponticelli C, et al. N Engl J Med 1992 ; 327 : 599–603. (  $\nu \, ^{ < } \,$  ,  $\nu \, ^{ < } \, ($
- 6. Pahari DK, et al. J Assoc Physicians India 1993 : 41 : 350-1.(レベル 3)
- 7. 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C1 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、ステロイドとシクロスポリンの併用は、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、ステロイドとシクロスポリンの併用とステロイドとアルキル化薬の併用とを比較した場合、前者の有意性は確認されていない。

### 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に対して免疫抑制薬が加えられることが多い. ステロイドとシクロスポリンの併用が膜性腎症の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に初期治療も含めて有効かどうか検討した.

### 解説

膜性腎症を対象としたメタ解析<sup>1,2)</sup>では、アルキル 化薬との比較において、シクロスポリンの優位性は 明らかではないと結論づけられているものの. 成人 のネフローゼ症候群を伴う膜性腎症を対象として低 用量ステロイド(0.15 mg/kgBW/日)とシクロスポ リン(3.5 mg/kgBW/日)併用療法群とステロイド単 独療法群とを比較したランダム化比較試験<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で 75%. ステロイド単独療法群で22%とシクロスポリ ン併用群において有意に高かった(p=0.007). シク ロスポリン併用群の寛解維持率は78週まで維持さ れ、シクロスポリン併用療法のステロイド単独療法 に対する優位性が示された. また, 成人膜性腎症患 者に対し、シクロスポリンとステロイド併用療法と シクロスポリン単独療法の比較を行ったランダム化 比較試験4)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ことが指摘され、シクロスポリンとステロイド併用療法の寛解導入ならびに寛解維持における有効性が示された.最近の報告ではクロラムブシルと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、中等量ステロイド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50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.ステロイドとシクロスポリンの併用治療を初期治療に選択する場合は、特に糖尿病、耐糖能異常、骨粗鬆症を有する症例の初期治療において考慮する価値がある.その際は、ステロイド使用量を初期化から減量して使用することも1つの対策である.

また、ステロイド抵抗性を示す日本人膜性腎症例を対象とし、ステロイドとシクロスポリン併用治療の効果を検討したSaitoらの研究では、両薬剤の併用療法は尿蛋白減少に有効であった<sup>6)</sup>. 現時点では、文献的なエビデンスからみるとアルキル化薬に対して抵抗例またはアルキル化薬の有害事象回避を重視した治療選択を行う場合においても、シクロスポリンと少量ステロイド併用療法も推奨されるものと考えられる.

#### ● 文献検索

PubMed [("nephrotic syndrome" OR "membranous nephropathy") 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、157件の文献より6の論文を抽出した。

### ●引用文献

1. Schieppati A, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):

#### CD004293.(レベル2)

- 2. Perna A, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 385-401.(レベル 1)
- 3. Cattran DC, et al. Kidney Int 2001; 59: 1484-90.(レベル 2)
- 4. Alexopoulos E, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 3127–32.(レベル 4)
- 5. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2011:65:105-10.(レベル2)
- 6. Satio T, et al. Clin Exp Nephrol, in press. (レベル 2)

## ○○ 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 C1 ステロイド療法に抵抗性あるいは難治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があり考慮される.

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

膜性腎症に対して、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のでその点は使用上注意を要する。

### 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に対して免疫抑制薬が加えられることは多い#12. 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年のランダム化前向き試験の一部として、ミゾリビンのネフローゼ型膜性腎症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

条件の下でステロイド、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 $(150 \text{ mg/H}, \, \Im)$  を投与しかつステロイド、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%) とミゾリビン群で優位であった。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ー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. そのほか, 斉藤らは, ステロイド抵抗性の膜性腎症において, 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 #3). しかし, 症例数の多いランダム化比較試験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, 減量の必要があるのでその点は使用上注意を要する.

### ● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, idiopathic membranous nephropathy, immunosuppressive treatment)で, 2012年7月まで

の期間で検索した.

### ●参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 佐々木成, 他. 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.
- #3. 斉藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症におけるプレドニゾロンとミゾリビンの併用療法に関する多施設共同研究. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究 [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] P.67-74, 2011 年

### ●引用文献

1. Shibasaki T, et al. Clin Exp Nephrol 2004 : 8 : 117–26.(  $\nu$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$   $^{\circ}$  )

## ○○ 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 C1 膜性腎症に対するステロイドとシクロホスファミドの併用は、尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効であり推奨する. ただし、副作用の頻度も高く、また日本人でのエビデンスは少なく使用に関しては慎重な判断が必要である.

### ● 要 約

欧米ではステロイド単独に比してステロイドとアルキル化薬の併用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. クロラムブシルのほうがシクロホスファミドより副作用発症率は高い.

### 背景・目的

わが国のネフローゼ症候群診療指針ではステロイド抵抗性膜性腎症に対してはシクロスポリン,ミゾリビン,シクロホスファミド〔薬事承認上は適応外であるが,公知申請制度によりエンドキサン錠(50)はネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限り保険適用である〕などの免疫抑制薬の併

用を推奨している<sup>#1,2)</sup>. また実地臨床上高齢者やステロイド投与に伴う副作用が問題となる例ではステロイドの早期減量を期待して免疫抑制薬を併用する場合もある. そこでネフローゼ型膜性腎症においてステロイドとアルキル化薬の併用がステロイド単独投与に比較して尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効か検討した.

### 解説

膜性腎症を対象としたメタ解析では、ステロイド単独投与との比較においてアルキル化薬(シクロホスファミド、クロラムブシル(わが国では未承認))では有意な(p0.0003~0.001)尿蛋白減少効果があるとされているが、腎予後、生命予後に関してはアルキル化薬の有効性は示されなかった<sup>1,2)</sup>.しかし、これらメタ解析はアルキル化薬に関しては3つのランダム化比較試験のみを解析対象としており、また免疫抑制薬単独投与とステロイド薬との併用を一括して解析しているなど、ステロイド単独投与に対する免疫抑制薬の併用効果についての十分なエビデンスとは言い難い.

欧米ではステロイドとクロラムブシル併用の優位 性を示した Ponticelli らによるランダム化比較試験 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<sup>3)</sup>. しかし、クロラムブシルはわが国で 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〔エンドキサン錠 R(50)〕が唯一保険適用 となっている。1990年代に行われた Falk らによる ランダム化比較試験では、腎機能の低下した膜性腎 症. 利尿薬抵抗性の溢水. 繰り返す血栓症. 著しい 脂質異常症を伴うネフローゼ型膜性腎症26例を対 象としてステロイド単独群とメチルプレドニゾロン パルスを含むステロイド療法にシクロホスファミド パルスを併用した群の2群間で末期腎不全の発生 率. 1/Cr の低下速度. 尿蛋白量が比較され. 29.2 ± 17.1 カ月の観察期間内の上記指標に関してはシクロ ホスファミド併用群と副腎皮質ステロイド薬単独群 間に有意な差はみられなかった<sup>4)</sup>. Falk らによる上 記試験はネフローゼ型膜性腎症のみを対象としたも のではなく、また限られた膜性腎症を対象とした少 数例での検討であり問題が残る.

また、Shiiki らによるわが国の例での後ろ向き研究の報告でもステロイド単独療法とステロイド+シクロホスファミド併用療法の治療成績には差がないとしている<sup>5)</sup>.

一方、最近の海外でのコホート研究では腎機能低下や高度のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症のハイリスク症例に対してステロイドとシクロホ

スファミド併用療法を積極的に導入している地域では膜性腎症による透析導入の割合がほかの地域に比較して低下しているとする報告<sup>6)</sup>や高度の蛋白尿を呈する膜性腎症ではステロイド単独はアルキル化薬併用(シクロホスファミド,クロラムブシル)に比べて治療の無効性が高かったとする報告<sup>7)</sup>がある.またEriguchiらによるネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症103例を対象としたステロイドとシクロホスファミド併用療法による前向きの単独介入試験でも、良好な治療成績が報告<sup>8)</sup>されていることから、ステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入にはステロイドとシクロホスファミドの併用療法を考慮してもよい.

ただし、副作用の観点からみた場合、Bizzarri ら<sup>9)</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。非高齢者を対象としたランダム化比較試験においても、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>10,11)</sup>・クロラムブシル群では、この倍程度の頻度で副作用が認められている。

ステロイドとシクロホスファミドの併用治療を初期治療に選択する場合は、特に糖尿病、耐糖能異常、骨粗鬆症を有する症例の初期治療において考慮する価値がある。その際は、ステロイド使用量を初期から減量して使用することも1つの対策である。

#### ●文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, idiopathic membranous nephropathy, immunosuppressive treatment)で、2012年7月までの期間で検索した。

#### ●参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 佐々木成, 他. 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

- 1. Schieppati A, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004(4) : CD004293.(レベル 2)
- 2. Perna A, et al. Am J Kidney Dis 2004 : 44 : 385-401.(レベル
- 3. Ponticelli C, et al. N Engl J Med 1992: 327: 599-603.(レベル2)
- 4. Falk RJ, et al. Ann Intern Med 1992; 116: 438-45.(レベル
- 5. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.(レベル 4)
- 6. Hofstra JM, et al. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3534-

- 8.(レベル4)
- 7. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2010 ; 64 : 633–8.(レベル 4)
- 8. Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3082-8.(レベル 1)
- 9. Bizzarri D, et al. Contrib Nephrol 1993: 105: 65-70.(レベル 4)
- 11. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998; 9:444-50.(レベル2)

## ○○ 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 c1 非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬, 脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる.

推奨グレード なし <br />
腎機能低下抑制に有効かは明らかでない。

### ● 要 約

非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬, 脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる. しかし、腎機能低下抑制に優れているとはいえない.

### 背景・目的

膜性腎症の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ACE阻害薬やARBなどの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#1)。そこで、非ネフローゼ型膜性腎症に対し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

非ネフローゼ型膜性腎症を対象に 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ランダム化比較試験やコホート研究はない.

しかし、Hladunewich らが1日尿蛋白量3.5 g以下の特発性膜性腎症108 例を対象にした非ネフローゼ型膜性腎症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>1)</sup>. Hladunewich らが解析した108 例の非ネフローゼ型膜性腎症のうち40%(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、60%(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。この記述は、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>#1)</sup>. 十分なエビデンスのない現段階では、非ネフローゼ型膜性腎症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

ら継続すべきであると考える. 一方, 非ネフローゼ 型膜性腎症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: non-nephrotic, membranous nephropathy)で, 2012年7月までの期間で検索した.

#### ●参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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. Hladunewich MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4 : 1417–22.(  $\lor \land \lor \lor \land \lor )$ 

### 【膜性增殖性糸球体腎炎】

## ○ 13 ネフローゼ型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・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレード (ご) 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.

### ● 要 約

小児の特発性膜性増殖性糸球体腎炎では観察研究により、ステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果が示されており有効と思われる。成人ではエビデンスは確立されていないが、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。

### 背景・目的

特発性膜性増殖性糸球体腎炎では,通常副腎皮質 ステロイド療法が行われている.その尿蛋白減少・ 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

特発性膜性増殖性糸球体腎炎は予後不良で、無治

療だと 50~60%は 10~15 年で末期腎不全に至ると いわれている. 平成22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によ れば、続発性では原疾患の治療が優先され、特発性 では通常メチルプレドニゾロンパルス、あるいはプ レドニゾロン1 mg/kgBW/日を漸減しながら2年間 投与するといわれている。 なお 2012 年の KDIGO ガ イドラインによれば、少量隔日あるいは連日のコル チコステロイドに経口シクロホスファミドまたはミ コフェノール酸モフェチルの併用が提案されてい る. これら副腎皮質ステロイド療法単独に対する小 児例での観察研究 $^{1\sim6}$ では、腎機能の低下抑制 $^{1\sim5}$ を 報告しており、特に Tarshish ら<sup>1)</sup>は 10 年腎生存率 61%. McEnery ら<sup>2)</sup>は 10 年腎生存率 75%. 20 年で 59%と述べている。また尿蛋白減少効果3~5)を報告 しているが、RCT はない、成人例でのエビデンスは 確立されていない7).しかし、成人でステロイド療 法を行うことを否定するものではなく、症例の病態 に応じて考慮してもよいと考える.

glomerulonephritis, 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まとめた。

#### ● 参考にした二次資料

#1. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011;53:78-122. #2. KDIGO: Kidney Int supple 2012;2:198-9.

#### ●引用文献

- 1. Tarshish P, et al. Pediatr Nephrol 1992; 6:123-30.(レベル 2)
- 2. McEnery PT. J Pediatr 1990; 116: S109-14.(レベル 4)
- 4. Emre S, et al. Acta Paediatr Jpn 1995 ; 37 : 626–9.(レベル4)
- 5. Bergstein JM, et al. Pediatr Nephrol 1995 : 9 : 268-71.(レベル4)
- 6. Ford DM, et al. Kidney Int 1992; 41:1606-12.(レベル 4)

### ● 文献検索

PubMed(+-7-): membranoproliferative

### 【ステロイド使用方法】

# ○○ 14 ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法を行っている日以外)のステロイド内服は推奨されるか?

推奨グレード なし ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には、ステロイド内服療法を行うことを考慮する.

### ● 要 約

メチルプレドニゾロンの半減期は 1~3 時間程度と短く,経口ステロイドは半減期が 12~36 時間と長い.よって,ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には,ステロイド内服療法が必要と考えられる.

### 背景・目的

ステロイドパルス療法は,数クール繰り返される のが一般的である.その点滴療法日あるいはそれぞ れ以外の日にステロイド内服を行うべきか検討した.

### 解説

ステロイドパルス療法は、一般的にはメチルプレドニゾロンを1日500 mg~1g,3目間を1クールとし、1~2週ごとに、必要に応じ3クール程度点滴静注で行われる。血中濃度をいっきに上昇させ、通常量より効果発現までの時間を短縮することにより尿蛋白の減少を早め、後療法としてのステロイド量を減量できるという利点がある<sup>12)</sup>.よって、中間作用型のメチルプレドニゾロンが使用されるが、あくまで、原疾患の再燃を起こさず、かつ離脱症状を起こさない速度で減量していく必要がある。一方、プレドニゾロンの場合は、組織移行のため生物学的半減期は12~36時間と長くなる<sup>3)</sup>が、中間作用型とはい

え点滴でのステロイド投与では体内でのクリアランス, すなわち血漿消失半減期が1~3時間程度と速い. したがって, 例えば1週間の前半の3日間にステロイドパルス療法を行った場合, 後半の4日間のステロイド血中濃度は極端に低下する. よって, ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には, ステロイド内服療法が必要と考えられる. また, ステロイドパルス療法を行っている日に, ステロイド内服な行うべきかどうかは意見が分かれると考えられるところであるが. 通常不要と考えられる.

#### ●文献検索

ハンドサーチで3件の資料を選択しまとめた.

#### ●参考にした二次資料

- #1. 小林 豊, 他. ステロイドパルス療法の適応と標準方式. 総 合臨牀 1996: 45: 2333-42.
- #2. 小林 豊, 他. 原発性ネフローゼ症候群に対する U-67, 590A の臨床効果. 基礎と臨床 1993; 27:4744.
- #3. Stein CM, et al. Glucocorticoids. Textbook of Rheumatology 5th edition: 787-803.

## ○○ 15 全身性浮腫がある症例ではステロイド内服増量あるいは投与法変更が推奨されるか?

推奨グレードC1 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内服増量あるいは投与法の変更を考慮する.

### ● 要 約

全身性浮腫がある症例では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, 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、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や血清アルブ ミン濃度が低い状態では、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ロンが低いため、あるいは腎外薬物代謝が亢進するためか、血中ステロイドの濃度が低下するものの、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、経口投与量より投与量を増やした静注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

#1. 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 16 ステロイド減量法として隔日投与は副作用防止に推奨されるか?

|推奨グレード||なし|| 成人ネフローゼ症候群では、適切な論文が少なく隔日投与の有効性は明らかでない。

### ● 要約

腎炎でのステロイド減量法として、隔日投与は副作用防止に有効であるかのエビデンスは少ないので 今後検証が必要である.

### 背景・目的

小児ネフローゼ症候群では、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. 成人でも副作用防止に有効であるか検討した.

### 解説

ステロイド減量法としての隔日投与の有効性と副作用を、微小変化型ネフローゼ症候群でみた報告がある。 Mak  $6^{1)$ は 54 例の成人発症微小変化型ネフローゼ症候群患者で、コルチコステロイドが 1.5 mg/kgBW/日および 2 mg/kg/隔日の投与法で、平均 4.3 週間、寛解まで投与され、その後 10 mg/日/週の割合で漸減されたが、両者で副作用の違いはなかったと述べている。また Waldman  $6^{2}$ 0 報告では

副作用についての差は述べられていないが、成人発症微小変化型ネフローゼ症候群の患者 65 人に連日、23 人に隔日でステロイド療法がなされたが、寛解導入率、寛解導入までの時間、再発率、再発までの時間に差はなかったとしている。なお慢性多発関節炎や若年性関節リウマチなどほかの膠原病治療分野では、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3~5). このように腎炎では確たるエビデンスは少数なので、今後検証する必要がある

#### ●文献検索

PubMed(キーワード: steroid therapy, side effect, alternate day)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32件の文献より、タイトルおよび

抄録で3件の論文を抽出した. またハンドサーチで2件の論文を選択しまとめた.

#### ●引用文献

- 2. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007: 2:445-53.(レベル4)
- 3. Carter ME, et al. Ann Rheum Dis 1972; 31: 379-83.(レベル 4)
- 4. Kimura Y, et al. J Rheumatol 2000;27:2018–24.(レベル 4)
- 5. Byron MA, et al. J R Soc Med 1983; 76: 452-7.(レベル 4)

## ○○ 17 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?

推奨ブレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群の再発病態に応じて判断することを推奨する. 推奨ブレード なし 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意見に分かれている.

### ● 要約

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ロン 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、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での再発は  $30\sim 70\%^{1\sim 3)}$ といわれている。その際の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/m²あるいは 2 mg/kg(Max 60 mg/1)で少なくとも完全寛解になるまで治療し、その後隔日で 10 mg/m²あるいは 1.5 mg/kg(Max 10 mg/隔日)で少なくとも 10 4 週間投与するとある。しかし成人に関して RCT はなく、初期治療と同量10 との報告のみであ

る. よって KDIGO ガイドラインでは、微小変化型 ネフローゼ症候群の頻回再発例でなければ、初回治 療と同じステロイド投与量と投与期間の治療を提案 している. なお巣状分節性糸球体硬化症でも微小変 化型ネフローゼ症候群と同様に、初回治療と同量の ステロイド投与量を推奨している. また平成22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、微小変化型ネフローゼ症 候群であれば、プレドニゾロン 20~30 mg/日もし くは初回投与量を投与するとあり、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 を含めてほかの組織型のネフローゼ症候群の再発例に対する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2012年7月に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

#1. KDIGO: Kidney Int supple 2012; 2:177-80. #2. 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. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 687–92.(  $\nu$   $^{\checkmark}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$   $^{\prime}$
- 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)

## ○○ 18 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C1 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推奨する.

推奨グレード なし 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推奨する.

### ● 要 約

ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間の目安に明確なエビデンスは決定されていない.

### 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

平成22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>1)</sup>では、微小変化型では最小量で1~2年間、巣状分節性糸球体硬化症では漸減しながら6カ月間、膜性増殖性糸球体腎炎では漸減しながら2年間投与することを勧めてい

る. しかし明確なエビデンスから決定されているわけでなく、以下のように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. すなわち微小変化型では観察研究 $^{1-3)}$ があり、ネフローゼ症候群寛解後に、 $5\sim10~mg/週の漸減あるいは、それ以下の量で、少なくとも 24 週間は続ける必要があるとされる. 巣状分節性糸球体硬化症での観察研究<math>^{4\sim7)}$ では、平均 6 カ月間続けられている. 膜性増殖性糸球体腎炎での観察研究 $^{8\sim11)}$ では 12 カ月 $^{-7.7}$ 年と幅がある.

#### ● 文献検索

PubMed( $\sharp$ - $\eta$ - $\$ : minimal change nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis,

membranoproliferative glomerulonephritis, 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

#1. 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. 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.(  $\nu$   $\stackrel{<}{\sim}$   $\nu$  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. McEnery PT. J Pediatr 1990; 116: S109-14.(レベル4)
- 10. Warady BA, et al. J Pediatr 1985; 107: 702-7.(レベル 4)
- 11. Bergstein JM, et al. Pediatr Nephrol 1995 ; 9 : 268-71.(レベルレ4)

### 【保険適用外(2013年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果】

## ○○ 19 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 C1 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。 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

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、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

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てきているが、症例報告やケースシリーズが大半を占め、しかも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に対する報告は多くが小児例を対象としている。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(IgGlκ)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、補体依存性細胞障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.

リッキシマブは、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て きているが、症例報告やケースシリーズが大半を占 め、微小変化群や巣状分節性糸球体硬化症の報告は 多くが小児である. 膜性腎症に対するシステマ ティックレビューや, 小児のステロイド依存性一次 性ネフローゼ症候群患者に対する比較対照試験が報 告されているが、成人を対象とした質の高い研究報 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、リッキ シマブによる重篤な infusion-reaction. B型肝炎ウ イルスの再活性化、IC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的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. 微小変化群型ネフローゼ症候群, 巣状分節性 糸球体硬化症

微小変化群および巣状分節性糸球体硬化症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。成人では2つのケースシリーズが報告されており、わが国の成人原発性糸球体疾患患者24例に対する報告では、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症の患者で治療6カ月後に、それぞれ3.8g $\rightarrow$ 0.4 g/日、5.2g $\rightarrow$ 2.3 g/日の尿蛋白減少が認められた $^{1)}$ . 一方、海外の成人ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症患者8例の報告では、8例中3例の患者でしか尿蛋白減少効果は認められなかった $^{2)}$ .

小児では Ravani ら<sup>3)</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)と標準治療を比し、ランダム化比較試験を報告している。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。そのほかの小児のケースシリーズでもリツキシマブの尿蛋白減少効果が報告されている。

リツキシマブは微小変化群および巣状分節性糸球体硬化症の治療において、尿蛋白の減少をきたす可能性はあるが、大部分の報告は小児であり、成人での効果は報告により異なり、成人例での尿蛋白減少効果については現時点で明らかとはいえない.

#### 2. 膜性腎症

膜性腎症に対するリッキシマブの効果の報告については、システマティックレビューと、ケースシリーズが報告されている。Bombackら4)は、膜性腎症に対するリッキシマブの効果の報告を検討した21の論文に対するシステマティックレビューを報告した。リッキシマブ375 mg/m²を週1回4週連続投与、もしくはリッキシマブ1g/日を2回の投与で、膜性腎症患者において15~20%の完全寛解、35~40%の不完全寛解に至っている。しかしながら、すべての研究が対照群のない症例報告とケースシリーズであり確実性が低い。近年の成人膜性腎症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)でもリッキシマブ投与により寛解が維持された5)ことや尿蛋白の低下が維持された60ことが報告されている。

リッキシマブは、成人の膜性腎症の治療において、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, 2012年7月に期間を限定せず検索した. 472件の文献より, clinical trial(98件), randomized controlled trial(16件), meta-analysis(2件), systematic review(16件)を抽出し、該当する6論文を抽出した.

#### ●引用文献

- 1. Sugiura H, et al. Nephron Clin Pract 2011:117:c98-105.(レベル 5)
- 2. Fernandez-Fresnedo G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1317-23.(レベル4)
- 4. Bomback AS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 ; 4:734–44.(レベル 5)
- 5. Segarra A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009:4:1083-8.(レベル 5)

## ○ 20 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C1 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(mycophenolate mofetil: 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システ マティックレビューで報告されている<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、肝で代謝されてミコフェノール酸 (MPA)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、すでにシステマティックレビューで報告されている<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や、成人における膜性腎症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(小児)

小児における頻回再発型ネフローゼ症候群の多く は、微小変化型ネフローゼ症候群である. 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。頻回再発型ネフ ローゼ症候群に対する MMF の有効性について、2 つの検討が報告されている. Dorresteijin ら3)は、頻 回再発型ネフローゼ症候群を呈した小児微小変化型 ネフローゼ症候群患者 24 例に対して、MMF とシク ロスポリンの比較試験を行った. 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). 一方, Ito  $6^{4}$ は, 類回再発型ネフローゼ症候群9例に対してリッキシ 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 較した. 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。このように MMF は、頻回再 発ネフローゼ症候群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.

#### 2. 巢状分節性糸球体硬化症

巣状分節性糸球体硬化症に対する 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く、Nayagam ら $^{5)}$ によるパイロットスタディのみである。成人の巣状分節性糸球体硬化症 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。

### 3. 膜性腎症

膜性腎症に対する 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  $6^6$  は,成人膜性腎症患者 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。 Nayagam  $6^{50}$ , Branten  $6^{70}$  はシクロホスファミドと,Chan  $6^{80}$  はクロラムブチ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, 2012 年 7 月に期間を限定せず検索した。276 件の文献より、clinical trial(51 件)、randomized controlled trial(11 件)、meta-analysis(5 件)、systematic review(13 件)を抽出し、該当する 8 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. Ito S, et al. Pediatr Nephrol 2011; 26:1823-8.(レベル 3)
- 5. Senthil Nayagam L, et al. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1926-30.(レベル 2)
- 6. Dussol B, et al. Am J Kidney Dis 2008; 52:699-705.(レベル
- 7. Branten AJ, et al. Am J Kidney Dis 2007; 50: 248-56.(レベル3)
- 8. Chan TM, et al. Nephrology(Carlton) 2007 : 12 : 576–81.(レベル 2)

## 

(推奨グレードで) 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.

#奨グレードC1 アザチオプリンは第二選択薬として、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することは考えられる.

### 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、ステロイド抵抗性ある いは頻回再発型ネフローゼ症候群に対し、 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 用を同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、小児のステロイド抵 抗性ネフローゼ症候群 31 例および頻回再発型 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群のランダム化比較試験では、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6).メタ解析でも、ラ ンダム化比較試験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7,8)、今後さらなる検討を要 するものと思われる.

膜性腎症に対するアザチオプリンの有効性を検証 したランダム化比較試験が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 $^{9)}$ . 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. 後向き研究としては Ahuia ら<sup>10)</sup> の報告があり、特発性膜性腎症患者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 用療法の膜性腎症に対する有効性は乏しいと報告し  $t^{11)}$ . アザチオプリンが膜性腎症に対して有効であ 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12.13), 膜性腎 症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.

#### ● 文献検索

PubMed [("nephrotic" OR "nephrosis" OR "focal

segmental glomerulosclerosis" OR "membranous" OR "minimal change") AND "azathioprine"] で, 2012年7月に期間を限定せず検索した. 427件の文献より, clinical trial(41件), randomized controlled trial(6件), meta-analysis(6件), systematic review (16件)を抽出し、該当する14論文を抽出した.

#### ●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: c75-82.(レベル 4)
- 5. Abramowicz M, et al. Lancet 1970; 1(7654): 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)

### 【高齢者ネフローゼ症候群】

## CQ 22 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 C1 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

高齢者ネフローゼ症候群のみを対象とした臨床研究は少ないが、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く、シクロホスファミドよりクロラムブシルのほうが副作用の発現率が高い.

### 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

65歳以上の高齢者におけるネフローゼ症候群(一 次性糸球体疾患)の疾患比率は、わが国では膜性腎 症(57.0%)が最も多く、微小変化型ネフローゼ症候 群(16.7%). 膜性增殖性糸球体腎炎(Ⅰ型. Ⅲ型) (9.7%). 巣状分節性糸球体硬化症(8.5%)と続く<sup>1)</sup>. 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、ACE 阻害薬や 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>2)</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>2)</sup>および ステロイドとシクロホスファミド併用療法<sup>3)</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での検討が 必要である.

#### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

高齢者の微小変化型ネフローゼ症候群に対する免

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。高齢者の微小変化型ネフローゼ症候群は、若年成人と同様にステロイド療法の反応性は良好で<sup>4,5)</sup>、若年成人と比べ再発率は低く、免疫抑制薬の追加を必要としないことが多い<sup>6)</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>6)</sup>、十分な症例数での検討ではない。

#### 2. 巢状分節性糸球体硬化症

高齢者の巣状分節性糸球体硬化症(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>7)</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 例は転移性膵癌で死亡している.

#### 3. 膜性腎症

高齢者の膜性腎症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。高齢者の膜性腎症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>2)</sup>. これまでにステロイド単独治療での効果は証明されておらず、60歳以上の高齢者における特発性膜性腎症に対して、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>8)</sup>.

Passerini ら<sup>2)</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³)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ランダム化比較試験においても、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9.10)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る²).

シクロスポリンおよびミコフェノール酸モフェチル (mycophenorate mofetil: MMF)は、高齢者における治療効果は証明されていない、Quaglia ら $^{11}$ 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  $50\sim60$  mL/分/1.73 m $^2$ 以上であればシクロスポリンの使用を推奨している.

貧血、白血球減少、血小板減少、肝機能障害を認める患者に対する細胞毒性薬の使用は控えるべきである。Deegens  $6^{1)}$ は、高齢者の膜性腎症の治療について、腎機能低下例(GFR<45 mL/分/1.73 m²)、重症のネフローゼ症候群、血清 Cr が 25%以上上昇する症例、尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン $\geq$ 0.5  $\mu$ g/Lかつ尿中 $\log$ 2 $\geq$ 250 mg/日の症例に対して、ステロイドとシクロホスファミド(1.5 mg/kg/日を12カ月間、

あるいは2.5 mg/kg/日を隔月で6カ月間)(使用量を 記載したほうがよいのでは)による免疫抑制療法を 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、2012年7月に期間を限定せず検索した。100件の文献より、該当する11論文を抽出した。

#### ● 参考にした二次資料

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. ネフローゼ症 候群診療指針. 日腎誌 2011;53:78-122.

#### ●引用文献

- 1. Deegens JK, et al. Drugs Aging 2007; 24:717-32.(レベル 5)
- 2. Passerini P, et al. Nephrol Dial Transplant 1993 : 8 : 1321–5.(レベル 3)
- 3. Bizzarri D, et al. Contrib Nephrol 1993: 105: 65-70.(レベル 5)
- 4. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986; 29: 1215-23.
- 5. Tse KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003 : 18 : 1316–20.(レベル 4)
- 6. Al-Khader AA, et al. Clin Nephrol 1979 : 11 : 26–30.(  $\nu \triangleleft \nu$
- 7. Nagai R, et al. Clin Nephrol 1994;42:18-21.(レベル 4)
- 8. Zent R, et al. Am J Kidney Dis 1997; 29:200-6.(レベル 4)
- 9. Branten AJ, et al. QJM 1998; 91: 359-66.(レベル 4)
- 10. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 444–50.(  $\nu$   $\sim$   $\nu$  2)
- 11. Quaglia M, et al. Drugs 2009; 69: 1303-17.(レベル 5)

### 【補助療法・支持療法】

## CQ 23 RA 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 B RA 系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候群において、尿蛋白減少効果があり 推奨する. ただし、高血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどうかは明らかでない.

### ● 要約

RA 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,RA 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、ACE 阻害薬や ARB といった RA 系阻害薬が、糖尿病性腎症や慢性腎炎等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 3 g/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¹).そのほか、少数ではあるものの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を検討した.

### 解説

#### 1. 膜性腎症

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膜性腎症が最も頻度が高い、膜性腎症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 $^{2)}$ . 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膜性腎症 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 4.82 g $\rightarrow$ 1.75 g/日、ロサルタン群 (14 例) で 4.55

 $g\rightarrow 2.54$  g/日と有意に減少した $^{3)}$ . これらの報告より,膜性腎症でネフローゼ症候群を呈した症例にRA 系阻害薬は有効であると考えられる.

#### 2. 膜性增殖性糸球体腎炎

ネフローゼ症候群を呈する膜性増殖性糸球体腎炎 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 ± 1.0 g/日、ニ フェジピン群 3.0±1.3 g/日. コントロール群 3.6± 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±1.0 g/日、投与後1.6±1.1 g/日)、この結果か ら, ネフローゼ症候群, あるいはそれに準ずる程度 の尿蛋白を認める膜性増殖性糸球体腎炎に対して RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果が期待できるものと 考えられる.

#### 3. 巢状分節性糸球体硬化症

巣状分節性糸球体硬化症については、Usta ら<sup>5)</sup>の報告がある。組織学的に巣状分節性糸球体硬化症と診断された23例に対して、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±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尿蛋白が有意に減少した(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)が、コントロール群では開始時  $3.4 \pm 0.4$  g/日から 12 カ月後  $6.6 \pm 1.7$  g/日と有意に尿蛋白が増加した。以上より、巣状分節性糸球体硬化症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

IgA 腎症に対する RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果について、Cheng らら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 IgA 腎症全 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。しかしながら、ネフローゼ症候群を呈する IgA 腎症に限局した RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果に関する報告はなく、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、微小変化型ネフローゼ症候群においては、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限局した群でその有効性の報告はない。そのほか、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おり $^{10,11}$ 、今後期待される薬剤である。ただし、アリスキレンは ALTITUDE 試験の中間解析結果を踏まえて $^{12)}$ 、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ではアリスキレンの併用は禁忌となったためその使用には注意を要する。

#### ● 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.

### ●参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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. 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.  $(\nu \, \checkmark \, \nu \, 2)$
- 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. (  $\nu\!\curvearrowright\!\nu$  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. (  $\nu$   $\stackrel{\checkmark}{\sim} \nu$  2)

## CQ 24 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 B 経口利尿薬、特にループ利尿薬は、浮腫の軽減に対して有効であり推奨する.

推奨プレード B 静注利尿薬は、経口利尿薬の効果が不十分な場合、体液量減少に有効でありその使用を考慮する.

## ● 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用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.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120mg、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320~400mg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積極的な併用を推奨する<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の場合、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)とスピロノラクトン経口(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/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3)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4)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においてその有効性は明らかとなっていない5.6).

そのほか, 利尿による浮腫改善が期待できる薬剤としてヒト型心房 Na 利尿ペプチドやトルバプタンがあるが, ネフローゼ症候群に対し有効であるかは 現時点では明らかではない.

#### ●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。

#### ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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)
- 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)

## CQ 25 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 D アルブミン製剤のネフローゼ症候群における浮腫や低蛋白血症に対する改善効果はなく、高血圧を悪化させる可能性があり推奨しない.

推奨グレード **C1** ただし、重篤な循環不全や大量の胸腹水を呈する場合には、効果は一時的ではあるもののアルブミン製剤の使用が有効なことがある.

## ● 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 $^{1\sim4}$ 、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 $^{5}$ 、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 $^{6}$ 、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 $^{5}$ .

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。

### ●参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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. (  $\nu \sim \nu$  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)

## ○○ 26 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C2 抗血小板薬, 抗凝固薬は, 単独でネフローゼ症候群における尿蛋白を減少させる効果があるかどうか明らかでない.

推奨グレード (ご) 抗凝固薬投与はネフローゼ症候群の血栓症予防に有効であり使用を考慮する(予防投与は保険適用外). 抗血小板薬は、ネフローゼ症候群の血栓症予防に関する有効性は明らかではない.

## ● 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. ワルファリンに関しては致死的肺塞栓症の発症数が減少したとする報告がある.

## 背景・目的

抗血小板薬(塩酸ジラゼプ, 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用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、IgA 腎症に関 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 IgA 腎症を対象とした長期間観察したランダム化比較試 験においては、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1).

#### ▶ 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>, ランダム化比較試験では原発性膜性増殖性糸球体腎炎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. 抗凝固薬の有用性

ネフローゼ症候群の血栓症予防に対する抗凝固薬 の使用の有用性についての前向き比較検討試験はな かった。1974~1996年のブルガリアにおける小児ネ フローゼ症候群 447 例を対象とした後ろ向き観察研 究では、ネフローゼ症候群の2%に血栓症が認めら れた、特に、ステロイド抵抗性の症例に血栓症が認 められ、そのうち91%が静脈血栓であった、下肢静 脈血栓、下大静脈血栓が主体であり、利尿薬併用症 例でその頻度が高かった. また, 血栓が原因で死亡 した症例も認められた.一方. 抗凝固薬による治療 で血栓溶解が認められたとともに、新たな血栓形成 は認められなかった $^{8)}$ . また. ネフローゼ症候群を 呈した膜性腎症に対する検討では、出血による致死 的合併症の出現が、血栓による致死的合併症を上回 る条件は、ネフローゼ症候群期間が長いこと、血栓 の診断、および塞栓症を疑う症状であった9). さら に、4年間の観察研究のメタ解析では、ワルファリ ンによる予防的抗凝固療法により回避された致死的 肺塞栓症の発症数は、致死性出血合併症の発生数の 約2倍と推定され有用性が示された<sup>9)</sup>. なお、予防 投与に関しては、保険適用外である.

#### ▶ B. 具体的な投与量

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では、周術期の血栓予防には、弾性ストッキングの使用に加え、低用量未分画へパリン(low dose unfractionated heparin:LDH)の8時間もしくは12時間ごとの5,000単位皮下注、APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)の正常値上限を目標とした未分画へパリンの投与、PTINRが1.5~2.5を目標としたワルファリンの投与

が推奨されている. さらに、米国胸部外科学会 (ACCP)によるエビデンスに基づいた臨床ガイドライン(第9版)によると、整形外科領域などにおける静脈血栓塞栓症(VTE)予防として経口 Xa 阻害薬に加えて経口直接トロンビン阻害薬であるダビガトランも推奨されている.

#### ● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: antiplatelet, antithrombotic, anticoagulation, dilazep, dipyridamole, human, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

#### ● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 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. Circulation J 2004:68(Suppl IV):1079-

152.

#3. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012: 141(2 Suppl): 7s-47s

#### ●引用文献

- 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. (  $(\cancel{\hspace{-1.5pt}\backslash} \cancel{\hspace{-1.5pt}\backslash} \cancel{\hspace{-1.5pt}\backslash} \cancel{\hspace{-1.5pt}\backslash} 2)$
- 8. Lilova MI, et al. Pediatr Nephrol 2000; 15:74-8. (レベル 4)
- 9. Sarasin FP. et al. Kidney Int 1994; 45:578-85. (レベル 4)

## ○○ 27 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 C1 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スタチン製剤を使用しても、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における後ろ向き

コホート研究では、心筋梗塞の発症が対象患者群と 比較して5.5 倍に増加し、死亡リスクも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. Valdivielso らの報告では、アトルバスタチン投 与により、総コレステロール(投与前 309.4±60.7 mg/dL→6 カ月後 210.0 ± 65.7 mg/dL), LDL コレス テロール(投与前 222.0 ± 60.7 mg/dL→6 カ月後 128.8 ±48.0 mg/dL) 低下作用を認め、逆に HDL コレステ ロール(投与前 39.8±12.0 mg/dL→6 カ月後 42.9± 16.2 mg/dL) 増加作用があり、その有効性は確立さ れている2). 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  $3^{2)}$ 

#### 2. 心血管系疾患・生命予後

しかし、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>. また、小規模な がら、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症においても同様に、シンバスタチンによる脂質異常の改善とともに尿蛋白排泄量の減少を認めたという報告がある<sup>6)</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>7)</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.

#### ● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: statin, proteinuria, coronary heart disease, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

#### ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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 2)
- 3. Fried LF, et al. Kidney Int 2001; 59:260-9. (レベル 4)
- 4. Gheith OA, et al. Nephron 2002;91:612–9. (レベル 2)
- 5. Sandhu S, et al. J Am Soc Nephrol 2006 : 17 : 2006–16. (  $\nu$   $\rightsquigarrow$   $\nu$  4)
- 6. Rayner BL, et al. Clin Nephrol 1996; 46: 219-24. (レベル 2)
- 7. Dogra GK, et al. Kidney Int 2002;62:550-7. (レベル 4)

## ○○ 28 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C2 エゼチミブ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.

### ● 要約

ネフローゼ症候群を対象疾患としてエゼチミブ単独投与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単独投 与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 CKD 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、LDL 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 $^{1)}$ . 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  $243.6\pm12.8\,\mathrm{mg/dL}$ )、LDL コレステロール(投与前  $167.9\pm10.8\,\mathrm{mg/dL}$ )、LDL コレステロール(投与前  $167.9\pm10.8\,\mathrm{mg/dL}$ )、上 大後  $162.8\pm10.0\,\mathrm{mg/dL}$ )、中性脂肪(投与前  $162.8\pm10.0\,\mathrm{mg/dL}$ )、中性脂肪(力量  $162.8\pm10.0\,\mathrm{mg/dL}$ )、中性脂肪( $162.8\pm10.0\,\mathrm{mg/dL}$ )、中性脂肪(16

9.7 mg/dL→投与後 128.8±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単独投与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月までの期間で検索した。

#### ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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. Baigent C, et al. Lancet 2011; 377: 2181-92. (レベル 2)
- 2. Nakamura T, et al. Pharmacol Res 2010 : 61 : 58–61. (  $\nu$   $\stackrel{\checkmark}{\sim}$   $\nu$  2)

## CQ 29 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C1 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有効であり推奨する.

## ● 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 $^{1}$ , その後各種臨床研究で FSGS への有効性を示す結果が報告されている $^{2\sim4}$ ). 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5).

症例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に対し有効と考えられる。

#### ●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。

### ●参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011: 53:78-122
- #2. 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;36-9.

#### ● 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 4)
- 4. Hattori M, et al. Am J Kidney Dis 2003 : 42 : 1121–30. (レベル 5)
- 5. 武曾惠理, 他. Ther Res 2012; 33:211-4. (レベル4)

## ○ 30 体外限外濾過療法(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 C1 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)による除水は有効であり推奨する.

## ● 要 約

症例研究において、ECUM 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

ECUM は治療選択肢の1つである. 文献的にどの程度エビテ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.

また. 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。

#### ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. 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. (V ベル5)
- 3. Asaba H, et al. Acta Med Scand 1978; 204: 145-9. (レベル
- 4. Fauchald P. et al. Acta Med Scand 1985; 217: 127-31. ( ベル5)

## ○ 31 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C1 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防としてST合剤は有 効である可能性があり推奨する.

#### 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 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 合剤は有効 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 合剤の治療的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. 非 HIV 感染症でのメタ解析の結果では、ニューモシス チス肺炎の致死率は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(医薬品適応外使用:合剤2錠,連 日あるいは隔日投与). 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、ほかの類似の病態に対するガイドラインから考えて、全例にでは無いものの、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月に期間を限定せず検索した.

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

- #1. 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
- #2. 関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン
- #3. 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
- #4. Segal BH, et al. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6: 122-74.
- #5. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002: 17: 36-9.
- #6. Am J Transplant 2004; 4 Suppl: 135-41.
- #7. 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
- #8. 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

なし

## CQ 32 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 C1 低ガンマグロブリン血症があり感染症のリスクが高い症例では、感染予防に免疫グロブリン製剤の使用を考慮してもよい(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、成人に関する無作為対象試験はなかった.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にエビデ 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月に期間を限定せず検索した

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

#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. 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. 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 33 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C1 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中で潜在性結核感染症が疑われる症例では、抗結 核薬の投与は必要であり推奨する(予防投与は保険適用外).

#### 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 $^{1)}$ . 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

 $t^{2}$ . 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-ν 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 $^{4)}$ .

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10 mg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 300 mg 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 5 mg/kgBW/日(最大量 300 mg/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月に期間を限定せず検索した.

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

- #1. 結核診療ガイドライン(日本結核病学会)
- #2. 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 2011:5:78-122.
- #3. 日本結核病学会予防委員会·治療委員会. 潜在性結核感染症 治療指針. Kekkaku 2013;88:497-512.

#### ●引用文献

- 1. Gulati S, et al. Pediatr Nephrol 1995; 9:431-4. (レベル 4)
- 2. Gulati S, et al. Pediatr Nephrol 1997; 11:695-8. (レベル 4)
- 3. Currie AC, et al. Transplantation 2010 : 90 : 695–704. (  $\nu$   $^{\sim}$   $^{\sim}$   $^{\sim}$   $^{\sim}$  1)

## ○○ 34 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C1 B型肝炎ウイルス治療を開始してから免疫抑制療法を開始することを推奨する.

## ● 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に記載する(「免疫 抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイド ラン」<sup>#3)</sup>より改変)。

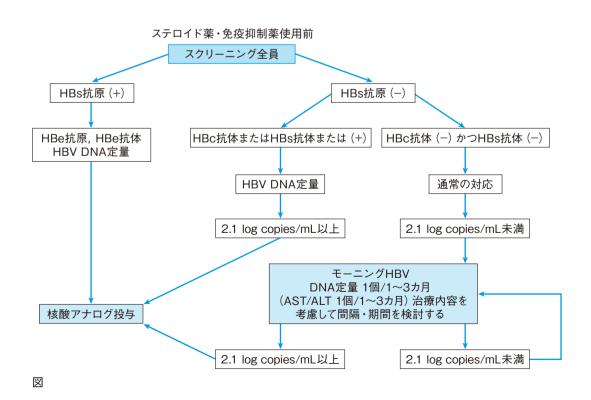
#### 2. 再活性化に対する予防

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、2012年7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

- #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. ネフローゼ症 候群診療指針. 日腎会誌 2011;5(32):78-122.
- #2. 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.
- #3. 「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\_guidlines/hepatitis\_b)

#### ●引用文献

なし

#### 【生活指導・食事指導】

## CQ 35 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り、わが国では従来の欧米からの報告より低い 可能性がある。

## 背景・目的

膜性腎症において、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

膜性腎症における癌合併頻度は、欧米とわが国で 異なり、わが国では従来の欧米からの報告より低い 可能性がある.

#### 1. 欧米での報告

膜性腎症と癌合併に関しては、欧米からの報告が

主体である. 1988~2003年のノルウェーにおける膜性腎症 161 例の後ろ向き研究の検討では、癌の発症は 12 例(7.5%)であり、膜性腎症における癌の平均発症頻度は 2.4/100 人年であった.癌の発症は高齢者に多かった.さらに、膜性腎症における癌発症例の死亡率は、非発症例に比して高かった<sup>1)</sup>.同様に、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 例の膜性腎症のうち 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.さらに、リスクは加齢に従って上昇した.なお.臨

床データに癌群と非癌群の間に差はなかったが、喫煙率は、癌群で高かった<sup>2)</sup>. さらに別の検討でも、97 例中 9 例(10.3%)に悪性腫瘍を認めた. 治療経過の追えた 7 例のうち 2 例は、腫瘍の治療により蛋白尿は寛解し、1 例は腎不全に至った. また、4 例は癌の再燃に伴って蛋白尿が持続した<sup>3)</sup>. このように欧米の報告では、膜性腎症患者の 7~10%に悪性腫瘍の合併を認めると報告されている.

#### 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では、最終観察までに悪性腫瘍で死亡した症例は、膜性腎症で1.2%、巣状分節性糸球体硬化症で1.4%であった。さらに、膜性腎症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膵癌の2例のみであった。また、中国における20年間の観察研究では、膜性腎症のうち、腫瘍に関連した二次性膜性腎症の頻度は、約3%であった。これらの報告によると、わが国を含めたアジア人では、腫瘍に関連する

二次性膜性腎症は従来の欧米からの報告より低い可能性がある。合併する悪性腫瘍に関しては、固形癌としては、諸外国では肺癌が最も多く報告され、次いで、消化器癌、腎癌と続くが、わが国では、肺癌が比較的少なく消化器系悪性腫瘍が最も多かった。

#### ● 文献検索

PubMed (membranous nephropathy, cancer)で、2012年7月に期間を限定せず検索した。310件の文献より、タイトルおよび抄録で3件の論文を抽出した。

#### ● 参考にした二次資料

#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. ネフローゼ症 候群診療指針. 日腎会誌 2011;5:78-122.

#### ●引用文献

- 2. Lefaucheur C, et al. Kidney Int 2006; 70:1510-7.(レベル 4)

## CQ 36 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 **C2** 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.

## ● 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>. また浦上らは、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2) 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.

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と考えられる.

#### ●文献検索

文献は、PubMed(キーワード: exercise, physical exercise, rest, limitation of exercise, urinary protein, proteinuria, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で行った。

#### ● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 佐々木成, 他. 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.
- #3. Nawata H, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). J Bone Miner Metab 2005; 23: 105–9.
- #4. 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
- #5. Heiwe S, et al. Exercise training for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; (10): CD003236.

#### ●引用文献

- 1. Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2004;44:257-63.(レベル
- 2. 浦上正弘. 奈良医学雑誌 1990;41:615-26.(レベル4)

## ○○ 37 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 B 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 CKD 患者 40 例に対して 23 価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。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2)。

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、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.

#### ● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 佐々木成, 他. 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.
- #3.「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」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. 2009
- #4. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1-24.
- #5. Fiore A E, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1–54.
- #6. 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. Fuch shuber A, et al. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 : 468–73. (  $\nu \, \, ^{\swarrow} \, \nu \, \, 4)$
- 2. Collins AJ, et al. Am J Kidney Dis 2008; 51: S1-320.(レベル4)

## CQ 38 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 なし 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生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/日以上のプレドニゾロン投与が行われる患者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。無症候性の大腿骨骨頭壊死をMRIで評価し、症候性の大腿骨骨頭壊死を単純 X線で評価したところ、無症候性の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)、症候性の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). また無症候性の大腿骨骨頭壊死は,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1)

#### 2. 腎移植

腎移植患者におけるステロイド誘発性骨頭壊死の 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>2)</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3)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>4)</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及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 2012 年 7 月までの期間で行った.

## ● 参考にした二次資料

#1. 松尾清一. 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011;

53:78-122.

#2. 佐々木成, 他. 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

- 1. Nagasawa K, et al. Lupus 2006; 15:354-7.(レベル3)
- 2. Ajmal M, et al. Orthop Clin North Am 2009: 40: 235-9.(レベル4)
- 3. Lai KA, et al. J Bone Joint Surg Am 2005:87:2155-9.(レベル2)
- 4. Wang CJ, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2008: 128: 901-8.(レベル 2)

## ○○ 39 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 (ご) 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しての報告はいまだなく、今後の検討課題である。

## 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語られることはあったが、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。それによると、精神的スト

レスによる再発の経験があるとしたものは74例中 45 例(65%)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%. そのほかは不明(47%)という結果であっ た、統計的解析はなされていないが、両者の因果関 係を強く示唆すると結論づけられている<sup>1)</sup>. 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、定期外来受診間のなか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。またこの病院受診関連再発は自然寛解が多かった。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>.

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しての報告はいまだなく、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 2012 年 7 月までの期間で行った.

#### ●参考にした二次資料

#1. 吉川徳茂, 他. 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. 日児誌 2005; 109: 1066-75.

#### ●引用文献

- 1. Takahashi S, et al. J Jpn Pediatr Soc 1996 ; 100 : 72–7.(  $\nu$   $\stackrel{\checkmark}{\sim}$   $\nu$  4)

## ○○ 40 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 c1 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 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.



ネフローゼ症候群の脂質異常症に対して、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が尿蛋白を減少させ、腎機能低 下を抑制する可能性が報告されている. 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>1)</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 野菜大豆食の期間では、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 $^{2)}$ .

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(2010年版)では,脂質の%エネルギー比率は30歳未満で30%以下,30歳以上で25%以下を目標値として策定されている.伝統的な日本食は脂質制限として動脈硬化性疾患の予防に有効であり,日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012においてもCKD患者は脂質の%エネルギー摂取比率は健常者と同様に20~25%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 CKD の LDL コレステロール目標値に近づけることが重要である.脂質制限食による脂質異常症の改善と尿蛋白減少効果から、長期的に良好な影響が及ぼされると予想されるが、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.

#### ●文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, dietary fats)で、2012年7月までの期間で検索した.

#### ● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53:78-122.
- #2. 槇野博文, 他. CKD 診療ガイド 2012. 日腎会誌 2012;54: 1031-189.
- #3. 日本人の食事摂取基準(2010 年版) 厚生労働省 HP(http://www.mhlw.go,jp/bunya/kenkou/syokuji kijyun.html)
- #4. 寺本民生, 他. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版.

#### ●引用文献

- 1. D'Amico G, et al. Clin Nephrol 1991; 35:237-42.(レベル 4)
- 2. D'Amico G, et al. Lancet 1992; 339:1131-4.(レベル 4)

## IV 治療

# 2

## 食事指導

## ● 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」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、血漿レニン活性(PRA)や、 心房ナトリウム利尿ペプチド(ANP)を用いて評価 した1). ネフローゼ症候群患者は尿中ナトリウム排 泄が約25 mEg/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年版では、CKDステージ1~3で尿蛋白量0.5 g/日以上の場合は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。

### 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」では「軽度のたんぱく質制限食」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>2)</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>3)</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  $\mathfrak{g}(0.3 \text{ g/kg 標準体重/日})$ の有効性を報告した $^{4)}$ . GFR が 30 mL/分以下の 11 例は透析へ導入されたも のの尿蛋白量は減少し. 血清アルブミン値は上昇し た. また 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 は上昇したほか、腎機能も保たれたことが示され た、さらに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た. ネフローゼ 症候群患者において、大豆たんぱくを中心としたた

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が示されている<sup>5)</sup>.

「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」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食を行ううえ で、窒素バランスを保つためには、35 kcal/kg 標準 体重/日以上のエネルギー摂取が必要であるとされ る<sup>6)</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. Kavsen 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>8)</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>9)</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 $^{10)}$ . 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.

1997年に刊行された「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」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」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。

## 4) ビタミン欠乏

近年、小児領域で、ネフローゼ症候群、特に再発時にビタミンB群、C あるいはD の血中濃度が低下し、それに基づく合併症の発生が報告されている $^{11\sim 14)}$ . ビタミン欠乏による病態を常に念頭に置き、必要に応じてビタミン製剤の補充を行う.

#### ●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.

#### ●参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011;

- 53:278-122.
- #2. 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.
- #3. 槇野博文, 他. CKD 診療ガイド 2012. 日腎会誌 2012:54: 1031-189.
- #4. Radhakrishnan J, et al. Pathophysiology and treatment of edema in patients with nephrotic syndrome. UpToDate 20.7
- #5. Singh AK, et al. Protein restriction and progression of chronic kidney disease. UpToDate 20.7

#### ●引用文献

- Rodriguez-Iturbe B, et al. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. Kidney Int 1990; 38: 512-7.
- Kaysen GA, et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. Kidney Int 1986: 29: 572-7.
- D'Amico G, et al. Effect of dietary proteins and lipids in patients with membranous nephropathy and nephrotic syndrome. Clin Nephrol 1991; 35: 237-42.
- Walser M, et al. Treatment of nephrotic adults with a supplemented, very low-protein diet. Am J Kidney Dis 1996; 28: 354-64.
- 5. D'Amico G, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. Lancet 1992; 339:1131-4.
- 6. Kopple JD, et al. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic rena failure. Kidney Int 1986; 29:734-42.
- Kaysen GA, et al. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. Kidney Int 1986: 29: 572-7
- 8. Maroni BJ, et al. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. J Clin Invest 1997; 99: 2479-87.
- Lim VS, et al. Leucine turnover in patients with nephrotic syndrome: evidence suggesting body protein conservation.
   J Am Soc Nephrol 1998: 9: 1067-73.
- Fouque D, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int 2008; 73: 391-8.
- Kendirli T, et al. Vitamin B6 deficiency presenting with low alanine aminotransferase in a critically ill child. Pediatrics Int 2009: 51:597-9.
- Nishida M, et al. Wernicke's encephalopathy in a patient with nephrotic syndrome. Eur J Pediatr 2008: 168: 731-4.
- Banerjee S, et al. Vitamin D in nephrotic syndrome remission: a case-control study. Pediatr Nephrol 2013: 28:1983-9
- El-Melegy NT, et al. Oxidative Modification of Low-Density Lipoprotein in Relation to Dyslipidemia and Oxidant Status in Children With Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome. Pediatr Res 2008: 63: 404-9.

## IV 治療

3

## 治療解説と治療アルゴリズム

## ■ 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>1)</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>2)</sup>に示された治療指針を参考に作製している。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.

現在の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に遵守する必要はなく、個別的対応も必要であると考える.

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、保険外適用の治療薬は、2013年ガイドライン作成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.

#### ●参考文献

- 1. 堺 秀人, 他, 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.
- 2. 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.

## 1) MCNS の治療

#### 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  $1\sim2$  週間持続して使用する。したがって初期量を  $2\sim4$  週程度持続する。その後  $2\sim4$  週ごとに  $5\sim10$  mg ずつ漸減する。 $5\sim10$  mg/日に達したら再発をきたさな

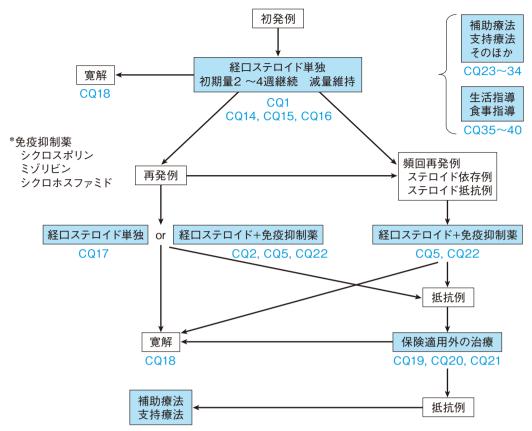


図 1 MCNS の治療

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.

- ●微小変化型ネフローゼ症候群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(CQ1).
- ●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単独使用は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される(CQ1).
- ●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(CQ1).
- ●ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法 を行っている日以外)には経口ステロイドを使用 することを勧める(CQ 14).
- ●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内服増量あるいは投与法の変更を考慮する (CQ 15).
- ●ステロイドの減量法として, 隔日投与が副作用予

防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 16).

● 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが、微小変化型ネフローゼ症候群では24週は続ける必要があるともいわれる(CQ 18).

#### 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治療法に関しては意見 が分かれている(CQ 17).
- 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~ $3.0 \, \text{mg/kgBW/H}$ , またはシクロホスファミド 50~ $100 \, \text{mg/H}$ , またはミゾリビン  $150 \, \text{mg/H}$ )を追加投与する.

(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)

- ●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、ステロイド抵抗性あるい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. CQ 5).
- ●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(CQ5).
- ●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).
- ●ステロイド依存例あるいは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 5)
- ●近年高齢者でも MCNSの発症がみられる. 高齢者 ネフローゼ症候群のみを対象とした臨床研究は少 ないが, 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(CQ 22).

# 4. 保険外適用(2013 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、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(CQ 19, CQ 20, CQ 21).

### 2) FSGS の治療

#### 1. 初期治療

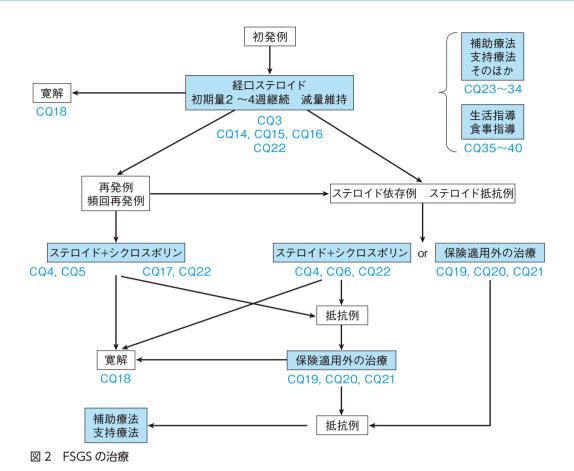
初期投与量として経口プレドニゾロン(PSL) 1 mg/kgBW/日(最大 60 mg/日)相当で、2~4 週程度継続して治療を開始する。蛋白尿の重症例、全身浮腫が著明な例ではステロイドパルス療法も考慮される。寛解導入後は微小変化型ネフローゼ症候群に準じて減量する。

- ●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20~50%台の寛解導入率を示す.よって第一選択薬として使用することは妥当と考えられる(CQ3).
- ●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(CQ3).
- ●ステロイドパルス療法間(パルス療法以外の日)に は経口ステロイドを使用することを考慮する(CQ 14).
- ●全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例では、ス テロイド内服増量あるいは投与法の変更を考慮す る(CQ 15).
- ●ステロイドの減量法として,隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 16).
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが巣状分節性糸球体硬化症での観察研究では, 平均6カ月間続けられている(CQ18).
- ●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(CQ 22).

#### 2. 再発例、頻回再発例

ステロイド治療にもかかわらず頻回再発を示す例に対しては、シクロスポリン 2.0~3.0~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, CQ 17, CQ 22).



#### 3. ステロイド依存例, 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 2.0~3.0 mg/kgBW/日を併用する.

- ●ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症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(CQ4).
- ●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、またはシクロホスファミドにあるか明らかではない(CQ 6).
- ●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(CQ 22).

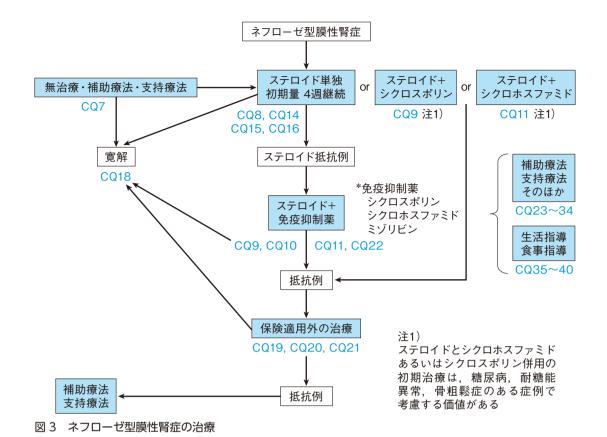
# 4. 保険外適用(2013年ガイドライン作成現在) の治療薬

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、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(CQ 19, CQ 20, CQ 21).

## 3) 膜性腎症の治療

#### 1. 初期治療

初期治療量として経口プレドニゾロン(PSL)0.6~0.8 mg/kgBW/日相当を4週間投与する. または,経口ステロイドとシクロホスファミド50~100 mg/日の併用にて治療を開始する. 少量経口ステロイド



とシクロスポリンによる初期治療は、糖尿病などステロイドの副作用が危惧される病態を有する症例で 考慮される

- ●ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは支持療法は、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考慮される.しかし、腎機能低下抑制は期待できない(CQ7).
- ●ステロイド単独治療は無治療群と比較して尿蛋白減少効果に関して優れているとはいえない. 膜性腎症に対して、ステロイド単独治療は支持療法と比較して腎機能低下抑制に有効である可能性がある(CQ8).
- ●日本人を対象とした後ろ向き研究では、ステロイド単独治療、ステロイド+シクロホスファミド併用群、支持療法群の間で寛解率に有意差はない. しかし、前者2つには支持療法群と比較すると腎機能低下抑制効果が認められた(CQ8).
- ●膜性腎症に対して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 9).

- ●膜性腎症を対象としたメタ解析では、アルキル化薬との比較において、シクロスポリンの優位性は明らかではないと結論づけられている(CQ9).
- ●全身性浮腫が顕著である症例では、ステロイドの 内服増量あるいは静脈投与など投与法の変更が推 奨される(CQ 15).
- ●ステロイドの減量法として,隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 16).
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが膜性腎症では平均 6 カ月続ける必要があるともいわれる(CQ 18).
- ●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(CQ 22).

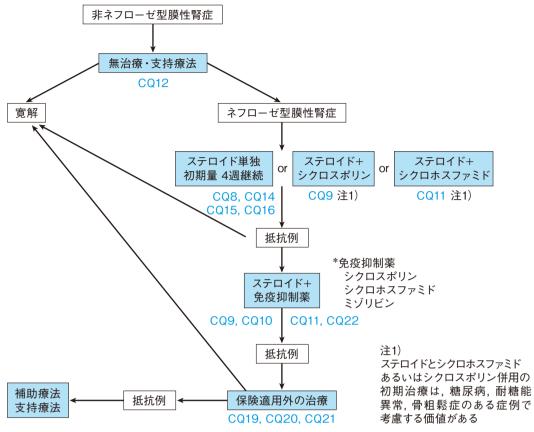


図 4 非ネフローゼ型膜性腎症の治療

#### 2. ステロイド抵抗性

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 1 g/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 2.0~3.0 mg/kgBW/日、またはミゾリビン150 <math>mg/日、またはシクロホスファミド 50~100 mg/日の併用を考慮する.

- ●ステロイド抵抗性の膜性腎症に対してステロイド とシクロスポリンの併用は尿蛋白減少に有効であ る(CQ9).
- ●ステロイド療法に抵抗性あるいは難治性の膜性腎 症に対してミゾリビンの併用は尿蛋白減少に有効 である(CQ 10).
- ●ステロイド療法に抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対してシクロホスファミドの併用は尿蛋白減少, 腎機能低下抑制に有効である(CQ 11). ただし、副作用の頻度も高く、また日本人でのエビデンスは少なく使用に関しては慎重な判断が必要である.

#### 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, 脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療 法は一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる (CQ 12).
- ●非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬, 脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療 法は腎機能低下抑制に有効か明らかでない(CQ 12).

## 4) 膜性增殖性糸球体腎炎

●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(CQ 13).

#### 表 1 補助療法・支持療法・そのほか

RA 系阻害薬	CQ23
利尿薬	CQ24
アルブミン製剤	CQ25
抗血小板薬·抗凝固薬	CQ26
スタチン製剤	CQ27
エゼチミブ	CQ28
LDL アフェレシス	CQ29
体外限外沪過療法(ECUM)	CQ30
ST 合剤	CQ31
免疫グロブリン製剤	CQ32
抗結核薬	CQ33
B型肝炎	CQ34
癌合併	CQ35

### 5) 補助療法・支持療法

#### 1. RA 系阳害薬

● RA 系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候 群において、尿蛋白減少効果があり推奨する. 高 血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどう か明らかでない(CQ 23).

#### 2. 利尿薬

●経口利尿薬,特にループ利尿薬は,浮腫の軽減に対して有効であり推奨する.静注利尿薬は,経口利尿薬の効果が不十分な場合,体液量減少に有効でありその使用を考慮する(CQ 24).

#### 3. アルブミン製剤

●アルブミン製剤のネフローゼ症候群における浮腫 や低蛋白血症に対する改善効果はなく、高血圧を 悪化させる可能性があり推奨しない. ただし、重 篤な循環不全や肺水腫を呈する場合には、効果は 一時的ではあるもののアルブミン製剤の使用が有 効なことがある(CQ 25).

#### 4. 抗血小板薬,抗凝固薬

●抗血小板薬, 抗凝固薬は, ネフローゼ症候群における尿蛋白減少に単独で有効であるか不明であり, 単独での使用は推奨しない. 抗凝固薬投与はネフローゼ症候群の血栓症予防に有効であり, 使用を考慮する. 抗血小板薬はネフローゼ症候群の血栓症予防に関する有効性は明らかではない(CQ 26).

#### 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. 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明らか ではない(CQ 27).

#### 6. エゼチミブ

●エゼチミブ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な い(CQ 28).

#### 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 対し有効であり推奨する(CQ 29).

#### 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 る除水は有効であり推奨する(CQ 30).

#### 9. ST 合剤

● ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防として ST 合剤は有効である可能性があり推奨する (CQ 31).

#### 10. 免疫グロブリン製剤

●低ガンマグロブリン血症があり感染症のリスクが 高い症例では、感染予防に免疫グロブリン製剤の 使用を考慮してもよい(CQ 32)(予防治療は保険 適用外).

#### 11. 抗結核薬

●ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中で潜在性結核 感染症が疑われる症例では抗結核薬の投与は必要 であり推奨する(CQ33)(予防投与は保険適用外).

#### 12. B 型肝炎ウイルス治療

● B型肝炎ウイルス治療を開始してから免疫抑制療法を開始することを推奨する(CQ 34).

## 6) 生活指導・食事指導

#### 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).

#### 表 2 生活指導・食事指導

安静・運動制限	CQ36
予防接種	CQ37
大腿骨頭壊死	CQ38
精神的ストレス	CQ39
脂質制限食	CQ40

#### 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。だたし、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).

## IV 治療



## 薬剤の作用機序と副作用

#### 【1) 副腎皮質ステロイド薬(以下,ステロイド)】

## 1)作用機序

健常人の1日の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。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 $^{10}$ . 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 $^{20}$ .

## 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,ステロイドの投与量が決められ る.生理的なステロイド(コルチゾール)の分泌の ピークは朝にあるため、ステロイドも朝を中心に投与される。ステロイドの種類により生物学的活性は異なる(表4). 短時間型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ステロイドの静注薬を考慮 する.しかし、内服ステロイド薬と静注ステロイド 薬の使用量が同等でよいのかどうか、一定の見解は ない.

#### 1. 経□投与

#### ▶ A. 連日投与

一般的に、初期投与はプレドニゾロン  $30\sim60$  mg/日( $0.5\sim1.0$  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  $4\sim8$  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( $5\sim10$  mg/ $2\sim4$  週),低用量になれば緩徐に( $1\sim5$  mg/3 カ月)行う。ステロイドの中止は寛解導入後 1 年以内にされることが多いが、 $1\sim2$  年少量継続した後に行う施設もある。

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

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が, 寛解 到達時期や再発率に有意差はないとされる.

減量または中止後に再発再燃をみた場合は、通常

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 コイドカ価	血中半減期 (分)
短時間型	コルチゾール コルチゾン	1 0.8	1 0.8	1 0.8	90 90
中間型	プレドニゾロン プレドニゾン メチルプレドニゾロン トリアムシノロン	4 4 5 5	4 4 5 5	0.8 0.8 0.5	200 200 200 200
長時間型	デキサメタゾン ベタメタゾン	25~30 25~30	25~30 25~30	0 0	300 300

表 4 主な副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性

(文献3)より引用)

は20~30 mg/日もしくは初期量に増量し, 寛解再 導入を目指す.

ステロイド使用中(プレドニゾロン 15 mg/日以下)に、手術や出産などのストレスが加わる場合は、相対的副腎不全防止のために、当日から数日間 10~15 mg/日の増量(ストレスドース)が行われることもある。

#### 2. ステロイドパルス療法

通常量のステロイドで寛解導入が困難な症例では、大量の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。特に、腸管浮腫が顕著であり、経口ステロイド薬の吸収が悪いと予測される場合の1つのステロイド投与法としてステロイドパルス療法の選択余地がある。

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  $500\sim1,000$  mg/日を 2 時間程度かけて点滴する. これを 3 日間使用するのを 1 クールとし、 $1\sim2$  週間ごとに  $1\sim3$  クール行う. 大量点滴の間は、プレドニゾロン  $20\sim40$  mg/日を経口投与する.

点滴後の血中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、ステロイドの効果が強く発揮されると想定されている。しかし、パルス療法と経口投与法の比較で、パルス療法は成人の微小変化型ネフローゼ症候群において副作用が少ないという報告はあるが、寛解導入に対して、有意差は報告されていない<sup>4.5)</sup>、わが国で行われた微小変化型ネフローゼ症候

群と膜性腎症に対する第Ⅲ相臨床治験において、パルス療法はプレドニゾロン30 mg/日の連日経口投与と同等の安全性を有したが、微小変化型ネフローゼ症候群では差を認めなかった<sup>5)</sup>.膜性腎症においては経口プレドニゾロンに比較して早期の治療効果を示した<sup>6)</sup>.しかし、用量反応性試験では1日投与量200 mg、400 mg、800 mgの3群間では有意な差を認めなかった<sup>7)</sup>.現在、膜性腎症の治療では、ステロイドパルス療法のような大量のステロイド投与への疑問があり、多くの専門家の意見の一致をみるところであり、実際には行われていない.ほかのネフローゼ症候群においても有効性を明確に示した報告はなく、今後、臨床試験によるエビデンスを得る必要がある.

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.

## 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、ステロイドの反応性が低下することがある.

ステロイドは血中から、関節腔内、脳脊髄液に速

#### 表 5 ステロイドとほかの薬剤の相互作用

- ステロイドの薬効を減弱させる薬物 バルビツール系薬剤、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、エフェドリン、イミダゾール系抗真菌薬
- 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)
- 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

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8)より引用、改変)

やかに移行するが、乳汁中への移行はほとんどない<sup>8)</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

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 5**).

## 6) 副作用

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6に示す。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、痤瘡様発疹、満月様顔貎などで、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。

#### 表 6 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

## 7) 副作用への対策9)

#### 1. 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 40 mg/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。

#### 2. 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 5 mg/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  $D_3$ 製剤やビタミン  $K_2$ 製剤)を推奨している 100.

#### 3. 消化性潰瘍

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。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、 $H_2$ 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。

#### 4. 血栓形成

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(目標 PT-INR 2.0)を行う。

#### 5. 脂質異常症

ネフローゼ症候群による脂質異常症をステロイド は悪化させることがある。

#### 6. 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. ステロイドの大量使用(特にプレドニゾロン換算 0.5 mg/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.ステロイド減量が困難な場合 は、向精神薬を用いる.

#### 7. ステロイド糖尿病

ステロイド投与中はインスリンの血糖低下作用が 阻害されるため糖尿病となりやすく,隔日投与より 連日投与での発症が多い.ステロイド糖尿病では空 腹時血糖は正常で食後に高血糖になるため、食後の 血糖測定が勧められる.

#### 8. 大腿骨骨頭壊死

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. 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.

#### 9. 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は予後不良であり, 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>11)</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. わが国で原発性糸球体疾患に保険適用があるのは、シクロスポリンとミゾリビンとシクロホスファミドのみである. 海外では、シクロホスファミドが小児の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)(米国)に、シクロスポリンがステロイド抵抗性またはステロイド依存性ネフローゼ症候群(英国)に保険適用をもつが、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、リツキシマブ、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(cyclosporin: CyA)

#### 1. 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>12,13)</sup>。

#### 2. 有効性の報告

類回再発型ネフローゼ症候群<sup>14,15)</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>15)</sup>,膜性腎症<sup>16,17)</sup>で有効性が示されている.

#### 3. 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).

#### 4. 使用法

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>18)</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. MCNSの頻回再発型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 あり、単独投与では再発が多いとされている<sup>19)</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>20~23)</sup>. その場合に は、初期量を2mg/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.

#### 5. 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に実用化されたマ 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 AUC<sub>0-4</sub>(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 AUC<sub>0-4</sub>が相関することも明らか になった $^{18\sim20)}$ . 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、  $600\sim900 \text{ ng/mL}$  が好ましい値と考えられる20). こ れまで一般的に測定されてきた CO に関しては、最 近の結果では  $AUC_{0-4}$ との相関は認められない<sup>21)</sup>.

なお、 $AUC_{0-4}$ は簡易計算式  $AUC_{0-4}$ =1/2(C0-C4)+C1+C2+C3(ng/時/mL)で算出できる.

#### 6. 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  $21\sim27\%$ 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  $10\sim30\%$ 低くなるため注意が必要である24.

#### 7. ほかの薬物との相互作用

CvA は多くの薬剤と相互作用がある(表 7).

#### 8. 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)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

#### 表 7 シクロスポリンとほかの薬剤の相互作用

#### 【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 アミオダロン、Ca 拮抗薬、高用量副腎皮質ステロイド薬、エリスロマイシン、ノルフロキサシン、アゾール系抗真菌薬、卵胞・黄体ホルモン薬、ダナゾール、アロブリノール、メトクロプラミド、グレープフルーツジュース
- ・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
- ・腎障害の副作用を有する薬剤 ガンシクロビル、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)

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 はネフローゼ症候群に対する保険適用はないが、ステロイド抵抗性のループス腎炎への適用がある. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈するループス腎炎では使用可能である.

#### 1. 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.

#### 2. 有効性の報告

治療抵抗性 MCNS や巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) に対して有効性が報告されている<sup>25)</sup>.

#### 3. 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>26)</sup>.

#### 4. 使用法

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.

#### 5. 薬物動態

血中半減期は35時間. TACの血中濃度は内服  $12\sim15$ 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  $5\mu$ g/mL以下 に保つようにする.

#### 6. 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。

#### 7. 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)

#### 1. 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。

#### 2. 有効性の報告

免疫抑制作用は弱いが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>27)</sup>.

#### 3. 禁忌

妊婦・授乳婦、白血球数 3.000/mm<sup>3</sup>以下の患者、

#### 4. 使用法

わが国ではステロイドとともに  $50\sim150$  mg/日 (分  $1\sim2$ )で使用される. 長期間  $(1\sim2$ 年) 投与も可能である.

#### 5. 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 主に腎排泄である

#### 6. ほかの薬物との相互作用

併用禁忌は生ワクチン. 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.

#### 7. 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)

#### 1. 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.

#### 2. 有効性の報告

FSGS<sup>28)</sup>, MCNS, MN などへの効果が症例報告されている。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>29)</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>30)</sup>.

#### 3. 禁忌

催奇形性があり、授乳の安全性は確立されていないため、妊婦、授乳中の女性には禁忌である。

#### 4. 使用法

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 $^{29)}$ . MZR が効果を発現するには  $1.1\,\mu\mathrm{g/mL}$  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 $^{30)}$ 、 $100\sim150$  mg 1日 1回投与、100 mg 1日 2回投与、パルス療法( $250\sim500$  mg を週 2回) $^{28)}$  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。

#### 5. 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%.

#### 6. ほかの薬物との相互作用

併用禁忌は生ワクチン.

#### 7. 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)

#### 1. 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.

#### 2. 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、維持に有効とされている。また、 $MN^{31}$ 、MCNS、 $FSGS^{32}$ での有効性も単発的に報告されているが、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。

#### 3. 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婦人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。

#### 4. 使用法

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。

#### 5. 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.

#### 6. ほかの薬物との相互作用

①併用禁忌薬(生ワクチン),②MMF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),③MMF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),4併用薬の効果を減弱させる(不活化ワクチン)ため注意が必要である.

#### 7. 副作用

消化器症状(下痢, 嘔気, 腹痛), 汎血球減少, 感染症, 不好, 悪性腫瘍などがある.

# 6) シクロホスファミド(cyclophosphamide: CPA)

#### 1. 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.

#### 2. 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。欧米では、CPA は MN に有効とされているが<sup>32)</sup>、難治性ネフローゼ症候群に関するわが国での多施設共同後ろ向き研究では、ステロイド単独治療を上回る成績は得られていない。厚生労働省進行性腎障害研究班では ANCA 関連腎炎で一定の条件下で使用が推奨されている。

#### 3. 禁忌

催奇形性, 乳汁中への移行があるため, 妊婦, 授乳中の女性には禁忌である. 男性での催奇形性は報告されていない.

#### 4. 使用法

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.

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>33)</sup>. わが国 では CPA 500 mg または  $500 \text{ mg/m}^2$ を月  $1\sim2$  回、 1 時間以上かけて点滴静注する.

#### 5. 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。

#### 6. ほかの薬物との相互作用

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.

#### 7. 副作用

骨髄抑制による白血球減少,性腺機能障害,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10g以内にするのが望ましい.

投与後2~3週で出現しやすい白血球減少(白血球数3,500/mm³,好中球1,500/mm³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>34</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>35,36)</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る、就寝前は排尿して膀胱を空にする。

IVCY 法では補液を十分し尿量を確保することが行われる。アクロレインと結合し無毒化するメスナ $^{37,38)}$ やビタミン C の併用も有効とされる。

## 7) リツキシマブ(rituximab)

#### 1. 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.

#### 2. 有効性の報告

原発性ネフローゼ症候群に関してはまだ十分な知 見が得られていない。主に小児の難治性ネフローゼ 症候群への有効性が報告されている<sup>39)</sup>.

#### 3. 使用法

小児には $375 \text{ mg/m}^2/\text{回}$ (最大500 mg/m)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/m0を1回 $^{40}$ 0、海外では1,000 mg/m0を2週間間隔で2回投与が有効との症例報告がある $^{41}$ 0、1回投与法では効果が弱いとされるが、投与量や投与法につ

いてはまだ確立されていない.

#### 4. 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.

#### 5. 副作用

アナフィラキシー症状, 汎血球減少, 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.

#### ●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) 各種免疫抑制薬間での効果, 副作用の比較
- 3) 薬剤の血中モニタリング法の開発(ステロイド薬も含む)
- 4)薬剤代謝酵素のSNPと有効性, 副作用との関連
  - 5)薬剤抵抗性の機序
  - 6) 投与前の薬剤感受性指標の確立

#### ● 引用文献

- 1. 佐藤文三. ステロイドの薬理学. 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.
- Yan K, et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. Kidney Int 1999; 56: 65-73.
- 3. 小林 豊. ステロイド薬. 槇野博史(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.
- Imbasciati E, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J(Clin Res Ed) 1985; 291: 1305-8.
- Palmer SC, et al. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD001537.
- 6. 東條静雄, 他. スレブタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(第三相2重盲検試験). 腎と透析1994;36:1053-64.
- 7. 東條静雄, 他. スレブタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(後期 第二相2重盲検試験). 腎と透析1994;36:647-660.
- 8. 川合真一. ステロイドの種類, 代謝動態, 相互作用. 川合真 ー(編)ステロイドの上手な使い方, 東京:永井書店, 2004:

- 16-22.
- 9. 近藤大介, 他. ステロイド薬の適応と使い方. 内科 2004; 94:41-5.
- 折茂 肇. ステロイド性骨粗鬆症. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. 2006:106-7.
- 11. 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 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.
- Faul C, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med 2008: 14: 931-8.
- Mathieson PW. Proteinuria and immunity—an overstated elationship? N Engl J Med 2008: 359: 2492-4.
- Ponticelli C, et al. A randomized trial of yclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int 1993: 43: 1377-84.
- Braun N, et al. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008: (3): CD003233.
- Cattran DC, et al. Cyclosporine in patients with steroidresistant membranous nephropathy: a randomized trial. Kidney Int 2001; 59: 1484-90.
- 17. Alexopoulos E, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2006: 21: 3127-32
- 18. 高久史麿, 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.
- Shirai S, et al. Preprandial microemulsion cyclosporine administration is effective for patients with refractory nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2009: 13: 123-9.
- 20. Kusaba T, et al. More stable and reliable harmacokinetics with preprandial administration of cyclosporine compared with postprandial administration in patients with refractory nephrotic syndrome. Pharmacotherapy 2005; 25:52-8.
- 21. Takeda A, et al. Benefits of cyclosporine absorption profiling in nephrotic syndrome: preprandial once-daily administration of cyclosporine microemulsion improves slow absorption and can standardize the absorption profile. Nephrology 2007: 12: 197-204.
- 22. 斉藤喬雄, 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. カルシニューリンインヒビター. 腎と透析 2005;59 増刊号:242-6.
- 24. 打田和治. シクロスポリン血中濃度測定精度管理結果報告. 今日の移植 2009;22:632-8.
- Tang S, et al. Use of tacrolimus in steroid-and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2003; 42: E13-5.
- 26. 萩原大二郎,他.プログラフの妊娠時使用経験.今日の移植 2004:17:451-5.
- Jayne D, et al. European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. N Engl J Med 2003; 349: 36-44.

- 28. Doi T, et al. Oral mizoribine pulse therapy for steroid-dependent focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol 2008: 69:433-5.
- Shibasaki T, et al. 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: 117-26.
- 30. 斉藤喬雄, 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.
- Choi MJ, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int 2002: 61: 1098-114.
- 32. Appel AS, et al. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2009: 5:132-42.
- Hogan SL, et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995: 25: 862-75.
- 33. Illei GG, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves longterm renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med 2001: 135: 248-57.
- 34. Imai H, et al. Inverse relationship between serum cholines-

- terase activity and the administration of cyclophosphamide: an index of cyclophosphamide therapy. Nephrol Dial Transplant 1994: 9: 1240-9.
- 35. Cox R, et al. Inhibition of DNA methylase activity by acrolein. Carcinogenesis 1988: 9:463-5.
- Bryant BM, et al. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium(mesnum) in patients with advanced carcinoma. Lancet 1980; 2(8196): 657-9.
- 37. Vose JM, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during highdose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. J Clin Oncol 1993: 11:1306-10.
- 38. 血管炎症候群の診療ガイドライン(Guideline for Management of Vasculitis Syndrome, JCS 2008). Circulation Journal 2008; 72(Suppl IV): 1254-310.
- Ruggenenti P, et al. Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1652-9.
- Sawara Y, et al. Successful therapeutic use of a single-dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. Clin Nephrol 2009; 72: 69-72.
- Hofstra JM, et al. Rituximab: effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2100-2.