

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

2020

監修：成田一衛
新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

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

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**

2020

ネフローゼ診療ガイドライン執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

難治性腎障害に関する調査研究班

研究代表者 成田 一衛 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 岡田 浩一 埼玉医科大学腎臓学科

安田 宜成 名古屋大学医学部腎臓内科 循環器・腎臓・糖尿病(CKD)先進診療システム学寄附講座

令和元年度 ネフローゼ症候群ガイドラインワーキンググループ(NSGL-WG)

リーダー	柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
サブリーダー	和田 健彦	東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科
研究協力者 (五十音順)	秋山 真一	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
	石本 卓嗣	名古屋大学医学部附属病院腎臓内科
	板野 祐也	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
	市川 大介	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
	岡崎 雅樹	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
	小口 英世	東邦大学医療センター大森病院腎センター
	尾関 貴哉	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学
	片岡 裕貴	兵庫県立尼崎総合医療センター呼吸器内科・臨床研究推進ユニット
	川口 武彦	国立病院機構千葉東病院腎臓内科
	栗田 宜明	福島県立医科大学大学院医学研究科臨床疫学分野
	小泉 賢洋	東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科
	高坂 聡	東京医科大学八王子医療センター薬剤部
	小坂 志保	東京工科大学医療保健学部看護学科/東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科看護先進科学専攻
	佐々木 彰	飯塚病院腎臓内科/臨床研究支援室
	嶋 英昭	吉栄会病院内科
	清水さやか	認定 NPO 法人 健康医療評価研究機構(iHope International) 研究事業部
	白井小百合	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院腎臓・高血圧内科
	杉山 和寛	常滑市民病院腎臓内科
	鈴木 智	亀田総合病院腎臓高血圧内科
	祖父江 理	香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科
	孫 大輔	鳥取大学医学部地域医療学講座
	田中 知美	ネフローゼ症候群患者会
	中屋 来哉	岩手県立中央病院腎臓リウマチ科
	南郷 栄秀	東京城東病院総合診療科
	新畑 覚也	福島県立医科大学大学院医学研究科臨床疫学分野
	西島 陽子	香川大学医学部循環器・腎臓疾患地域医療学
	西脇 宏樹	昭和大学藤が丘病院腎臓内科/昭和大学統括研究推進センター

野津 寛大	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科こども急性疾患学講座
長谷川みどり	藤田医科大学医学部腎臓内科学
宮田 怜	国立国会図書館関西館図書館協力課
谷澤 雅彦	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
山本 義浩	トヨタ記念病院腎臓内科
山本 陵平	大阪大学キャンパスライフ健康支援センター保健管理部門

査読者一覧

日本腎臓学会学術委員会

難治性腎障害に関する調査研究班 疾患登録・疫学調査研究分科会ネフローゼ症候群ワーキンググループ

同 診療ガイドライン分科会多発性嚢胞腎ガイドラインワーキンググループ

令和元年度 SR チーム

リーダー	岡田 浩一	埼玉医科大学医学部腎臓内科
サブリーダー	安田 宜成	名古屋大学医学部附属病院腎臓内科 循環器・腎臓・糖尿病 (CKD) 先進診療システム学寄附講座
研究協力者	神田英一郎	川崎医科大学医学部

はじめに

本ガイドラインは、平成 29 年～31 年(令和元年)度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎障害に関する調査研究」の診療ガイドライン作成分科会(岡田浩一分科会長)により作成されたものである。

わが国では 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 疾患の診療指針(ガイドライン)がまとまったものとしては、平成 20～22 年度、厚生労働省科学研究費補助金「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一班長)で最初に作成され、平成 23 年に公表されている。ここでは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が作成された。その後、平成 23～25 年度「進行性腎障害に関する調査研究」(松尾清一班長)では、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 4 疾患のエビデンスに基づく診療ガイドライン 2014 が作成され発表された(木村健二郎診療ガイドライン作成分科会長)。

そして、平成 26～28 年度の研究班(松尾清一、丸山彰一班長)の診療ガイドライン作成分科会(成田一衛分科会長)では、内容を客観的に見直すことを意図し、各疾患の担当者を変更した。そのうえで、新たなエビデンスとともに日本腎臓学会および本研究班の腎臓病レジストリーから見出された新たな疫学データを入れて、各診療ガイドラインをアップデートした(エビデンスに基づく診療ガイドライン 2017)。

今回の各診療ガイドラインは約 6 年ぶりに発表する全面改訂版であり、診療ガイドライン作成手順に則り、最新のエビデンスを盛り込み、また前回のアップデート版では課題として残されていた、医師以外の医療者や患者側からの意見も取り入れることを意図して作成した。

なお、新たな難病医療提供体制として、厚生労働省難病対策課長通知「都道府県における地域の実情に応じた難病の医療提供体制の構築について」(平成 29 年 4 月 14 日)では、各都道府県単位で難病診療連携拠点病院の指定、難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院などの指定を行い、難病コーディネーターを配置することを通知した。そして、この体制においてそれぞれの難病ごとに拠点病院などへの紹介基準などを、診療ガイドライン内に記載することを推奨している。この点について、本研究班でも議論を重ねた。そもそもこの難病医療提供体制は、診断・療養が困難な稀少神経難病などを主に想定したものであり、一方本ガイドラインが対象とする腎臓病 4 疾患に関しては、診断そのものは専門医であれば比較的容易であること、難治例については日頃からの医療連携のなかで対処するものであり、特に全国一律の紹介基準というものは設定しがたいのが現状であることから、特別な記載は行わない方針とした。

本ガイドラインは、主に腎臓専門医が利用することを想定して作成されたが、これらの腎疾患を診療する機会があるすべての医師の診療レベル向上にも有用と考える。作成にご協力頂いた皆様に深く感謝するとともに、本ガイドラインが日常の臨床に活用されることにより、わが国の腎疾患診療のレベルが向上し、それぞれの患者の予後と QOL が改善されることを願う。

2020 年 8 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性腎障害に関する調査研究班
研究代表 **成田一衛**

診療ガイドライン作成分科会
研究分担者 **岡田浩一**

目次

前文	ix
----	----

I 定義・構成疾患・病態生理 1

1 定義・構成疾患・病態生理	1
1) 定義(診断基準・治療効果判定基準)	1
2) 構成疾患とその分類	2
3) 病態生理	3
2 主要構成疾患の疾患概念	8
1) 微小変化型ネフローゼ症候群	8
2) 巣状分節性糸球体硬化症	9
3) 膜性腎症	10
4) 膜性増殖性糸球体腎炎	10

II 診断 13

1 症候学・臨床症状	13
1) 体液量過剰(浮腫, 胸腹水)	13
2) 高血圧	13
3) 尿異常	13
4) 血栓症	13
5) 発症様式・先行感染	14
6) 二次性糸球体疾患との鑑別	14
2 検査所見	15
1) 尿所見異常	15
2) 血液検査所見異常	16
3 バイオマーカー(PLA2R, THSD7A など)	18
1) バイオマーカー候補分子の開発状況	18
2) 病態理解の進歩とバイオマーカーによる疾患の細分化	18
3) 血中自己抗体の血中濃度	19
4) 腎組織の抗原染色性	19
5) 臨床実態と診断能	19
4 遺伝学的検査	21
1) ネフローゼ症候群と遺伝子	21
2) 遺伝子異常と臨床的特徴	22
3) 遺伝学的検査の適応と解析方法	25
5 診断に関する CQ (CQ1)	27
CQ 1 成人のネフローゼ症候群における一次性膜性腎症の診断に抗 PLA2R 抗体の測定は推奨されるか?	27
解説	27
一般向けサマリー	28

Ⅲ 疫学 30

1 発生率・有病割合，年齢別・病因別割合	30
1) 発生率・有病割合	30
2) 年齢別の割合	32
2 寛解率・再発率	34
1) 微小変化型ネフローゼ症候群	34
2) 巣状分節性糸球体硬化症	35
3) 膜性腎症	36
4) 膜性増殖性糸球体腎炎	37
3 予後・合併症	39
1) 腎予後	39
2) 生命予後と死因	40
3) 合併症発生率	41

Ⅳ 治療 47

はじめに(必ずお読み下さい)	47
1 治療アルゴリズム	48
1) 微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)の治療	48
2) 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療	50
3) 膜性腎症の治療	52
2 治療に関する CQ (CQ2~4)	54
1) 微小変化型ネフローゼ症候群	54
CQ 2 成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発患者において，推奨される治療は何か？	54
解説	54
一般向けサマリー	55
2) 巣状分節性糸球体硬化症	56
CQ 3 成人の一次性巣状分節性糸球体硬化症でステロイド抵抗性の患者において， 推奨される治療は何か？	56
解説	56
一般向けサマリー	57
3) 膜性腎症	58
CQ 4 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に，推奨される治療は何か？	58
解説	58
一般向けサマリー	60
3 食事療法・生活指導	62
1) 食事療法	62
2) 生活指導	64
4 薬剤の作用機序と副作用	65
1) 副腎皮質ステロイド	65
2) B型肝炎再活性化と既感染に対する予防	68
3) 潜在性結核感染症(クオンティフェロン検査や T-SPOT 検査陽性)患者に対する予防	68

4) 免疫抑制薬	69
5) 今後の研究課題	74
5 患者アンケート調査	76
6 医療コスト	79
索引	81



前 文

ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020 作成小委員会
責任者 柴垣 有吾

1. 本ガイドライン作成の背景

成人ネフローゼ症候群に関する診断と治療法の研究は、古くは、厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班により進められてきた。1973年度に診断基準が発表され、続いて治療効果判定基準が1974年度に発表された。この研究班の活動は続き、1999年には難治性ネフローゼ症候群の定義が定められた。

2002年になり、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の難治性ネフローゼ症候群分科会により「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」として診断と治療のガイドラインが初めて発表された。この診療指針がわが国初の成人ネフローゼ症候群に関する本格的ガイドラインといえる。またその後、同分科会は2011年に第2次改訂版を「ネフローゼ症候群診療指針」として発表した。さらに、Mindsのガイドライン作成方針を基に、エビデンスに基づいた診療ガイドライン作成を目的として、clinical questions(CQ)方式を採用した第3次改訂版である「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」の作成が行われ、発刊に至った。さらに、そのマイナー改訂版として、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」を発刊した。

一方、国際的なガイドラインとしては、2012年にKDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)から「糸球体腎炎のためのKDIGO診療ガイドライン」が発表された。このような国際的なガイドラインでは、厳格なエビデンスの評価としてのGRADEに準拠しており、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」の改訂を行うに当たり、このGRADEに準拠した世界標準のガイドライン作成法に則ったものとするのが「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2020」の目標の1つとなった。

しかし、このようなGRADEに準拠したガイドラインは質の高いエビデンス(主としてランダム化比較試験)に依存するが、ネフローゼ症候群において、このようなエビデンスに乏しいこと、特に、日本発のエビデンスがほとんどないという現実があり、厳格なエビデンスの評価に基づくガイドラインは日本の実地診療には当てはめられない部分も多いのが現実である。このため、前回の「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」と同様、教科書的な知識の章を残し、また、CQに関わる部分でも、各疾患の治療アルゴリズムを呈示し、この部分では、日本の実地診療に配慮する記載となるように努めた。

2. 本ガイドライン作成の目的と、想定される利用者および社会的意義

「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2020」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。

前半では、ネフローゼ症候群の教科書的な知識を紹介し、後半では、治療に関わるさまざまなCQを提示し、その疑問に回答する形式でステートメントが記載されている。各ステートメントには推奨の強さとそれを裏づけるエビデンスの強さが明記されているが、これはMindsの「診療ガイドライン作成マニュアル2017」に準拠した形をとった。しかし、上述のように、CQのステートメントは主として欧米でのランダム化比較試験やそのメタアナリシスなどを根拠にしたものであり、日本の実地診療には単純に外挿できない点や、そぐわない点があることも事実である。これら点については、ガイドライン作成

委員会でも議論を重ね、CQのステートメントは、現存の質の高いエビデンスに基づくものとした。その代わりに、治療アルゴリズムは、CQのステートメントを考慮しつつも実地診療における治療選択の現状を重視し、より診療に役立てやすいものとなるように作成した。治療アルゴリズムにおけるCQ以外のマネジメントに関する記載は、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」の内容を基本とし、そこに含まれていない新規文献をハンド・サーチで調査し、それらを踏まえて記載された内容となっている。

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、また対象患者数も少ない研究が多いのが現状である。したがって、本ガイドラインに示された治療方針は、一律に医師の診療行為を縛るものではなく、実地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・疾患

本ガイドラインでは、成人の一次性ネフローゼ症候群(微小変化群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症)の患者を主たる対象としている。しかし、本ガイドライン作成の過程で成人のみを対象としたエビデンス論文が乏しい場合は、小児と成人の両方を対象とした論文も引用した。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、膜性増殖性糸球体腎炎や、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など、上記3疾患以外によるネフローゼ症候群は基本的に対象外となっている。

4. ガイドライン作成の実際

作成手順は基本的に「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」に準拠した。

ガイドライン作成組織としては、作成主体・統括委員会は、平成29年～31年(令和元年)度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎障害に関する調査研

究」の診療ガイドライン作成分科会(岡田浩一分科会長)であり、診療ガイドライン作成グループは、2018年2月に成立し、パネリスト、システマティックレビュー(SR)・チーム、ガイドライン作成に関わる専門家から構成された。パネリストとして、腎専門医の資格をもつ医師9名に加え、これまでのガイドライン作成には参加していなかった非腎専門医として、総合診療医1名、看護師1名、薬剤師1名、そして患者代表1名が参加した。パネリストは、事前に経済的利益相反(Conflict of Interest ; COI)およびアカデミックCOIを提出し、COIに抵触するCQについては、推奨決定のための投票には参加しなかった。エビデンスをまとめるSRチームとして、さらに15名の医師が関与した。SRチームには、実際にはパネリストのうち4名がリーダーとして配置され、SRに関与したパネリストはそのCQの推奨決定には加わらなかった。さらに、診療ガイドライン作成に関わる専門家3名を外務委員に迎えた。

2018年2月から10月までに、作成手順の講習会を経て、スコープおよびCQ設定を行った。結果、予備調査においてSRで評価しうる論文が1本以上存在すると考えられた4つのCQ(治療に関するCQ3つと診断に関するCQ1つ)が選定され、2018年11月から2019年6月(一部は9月)までSRのためのプロトコル作成とSRが行われた。SRのための文献は、原則、2018年9月30日までの文献を含むように検索した。治療に関するCQの文献は基本的にランダム化比較試験を対象とし、定量的なSRを行った。このSR結果を基に、2019年7月より11月にかけてパネリストが参加するパネル会議を計4回開催(うち、2回はWebでの開催)し、各CQに対する推奨決定を行った。推奨決定は、原則全員参加のパネル会議を開催し、SRチームから提出された推奨案を討議して、合議制で推奨内容案を最終化し、投票によって70%以上の同意を得られた場合に決定とした。1回の投票で70%の同意に達しない場合は再度討議を行い、再投票した。推奨決定においては、益と害のバランス、価値観、好み、実施可能性なども考慮して総合的に判断した。

各推奨には、Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017に準じて、推奨の強さと推奨が依拠するエ

ビデンスの確実性(エビデンスレベル)を付与した。
推奨の強さは、以下の2段階で付与した。

「1」: 強く推奨する(推奨する)

(推奨した診断法・治療によって得られる利益が、それによって生じうる害を明らかに上回る(あるいは下回る)と考えられる)

「2」: 弱く推奨する(提案する)

(推奨した診断法・治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、それによって生じうる害と拮抗していると考えられる)

また、エビデンスのレベルは以下の4段階とした。

A(強): 効果の推定値に強く確信がある

B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある

C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である

D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

2019年10~12月にガイドライン本文の草案作成に取り組んだ。ガイドラインの内容としては、第I章 定義・構成疾患・病態生理、第II章 診断、第III章 疫学、第IV章 治療として、今回選定された治療に関する3つのCQとその推奨、さらに治療アルゴリズムは第IV章に配置し、今回選定された診断に関する1つのCQとその推奨は第II章に配置された。第II章には最近進歩が目覚ましく、診断に非常に重要性が増している遺伝学的検査の項を新設した。また、第III章の疫学には日本腎臓学会の腎臓病レジストリー委員会、腎病理標準化小委員会、腎臓病登録・追跡小委員会による腎臓病総合レジストリー(J-KDR/J-RBR)、厚生労働科学研究費補助金「難治性腎障害に関する調査研究」疾患登録・疫学調査研究分科会による日本ネフローゼ症候群コホート研究(JNSCS)などのコホート研究の最新の成果が記載された。

2019年12月~2020年1月の間に、完成した草案に対して、指定査読者および指定学会・団体に査読

を依頼した。その後、日本腎臓学会会員からも広くパブリック・コメントを求めた。この査読意見とパブリック・コメントに基づき、原稿を修正し最終原稿とした。

5. 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(代表 成田一衛)」班(平成29年~令和元年度)が負担した。主に会合のための交通費、会場費等に使用された。本ガイドラインの作成委員には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からは、利益相反(COI)申告書を提出してもらい、日本腎臓学会のホームページで公開している。COI申告書のうち、経済的COIは本診療ガイドライン作成グループ結成時およびガイドライン作成終了時の2回取得した。アカデミックCOIは本診療ガイドライン作成グループ結成時のみ取得した。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、草案を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。

6. 今後の予定

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する。また、ホームページでも公開する。今後はこのガイドラインとその治療方針がどのように周知され、遵守されているかの検証が必要である。さらに、本ガイドライン作成過程で明らかになったいくつかのリサーチクエスチョンを抽出・整理し、わが国における新たな臨床研究(とくに前向き介入研究)ないし基礎研究につなげていくことを目指す。新規治療に関して今後エビデンスが集積し、推奨度も変化すると思われる、あらたなエビデンスに注視するとともに、次回の改訂でこれらを反映していく。また、将来的には患者向けガイドの作成も考慮する必要がある。

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(主としてアルブミン)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に、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病態を伴う。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) 定義(診断基準・治療効果判定基準)

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白漏出と、これに伴う低蛋白(低アルブミン)血症を特徴とする症候群である。ネフローゼ症候群では腎機能障害(慢性腎臓病および急性腎障害)の他、蛋白喪失に伴う合併症として浮腫、脂質異常症、血液凝固異常(血栓傾向)、内分泌異常、免疫不全、易感染性などさまざまな病態を合併する。

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

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・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。

件となっている²⁾。

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

小児におけるネフローゼ症候群の定義は成人のものと異なり、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、で以下のとおりに定められている³⁾(**表4**)。

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<0.3 g/日
・不完全寛解 I 型：0.3 g/日≤尿蛋白<1.0 g/日
・不完全寛解 II 型：1.0 g/日≤尿蛋白<3.5 g/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・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。

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、免疫抑制薬などで治療されている場合とする。

表 4 小児ネフローゼ症候群の定義

用語	定義
ネフローゼ症候群	高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40 mg/hr/m ² 以上)または早朝尿で尿蛋白・クレアチニン比 2.0 g/gCr 以上、かつ低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)
完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白陰性を3日連続して示すもの、または早朝尿で尿蛋白・クレアチニン比 0.2 g/gCr 未満を3日連続して示すもの
不完全寛解	試験紙法で早朝尿蛋白 1+以上または早朝尿で尿蛋白・クレアチニン比 0.2 g/gCr 以上を示し、かつ血清アルブミン 2.5 g/dL を超えるもの
再発 ^{*1,2}	試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上を3日連続して示すもの
ステロイド感受性	プレドニゾン連日投与開始後4週間以内に完全寛解するもの
頻回再発	初回寛解後6カ月以内に2回以上再発、または任意の12カ月以内に4回以上再発したもの
ステロイド依存性	プレドニゾン減量中またはプレドニゾン中止後14日以内に2回連続して再発したもの
ステロイド抵抗性	プレドニゾンを4週間以上連日投与しても、完全寛解しないもの
initial nonresponder	ネフローゼ症候群初発時にステロイド抵抗性になったもの
late nonresponder	以前ステロイド感受性だったものがステロイド抵抗性になったもの
難治性ネフローゼ症候群	ステロイド感受性のうち、標準的な免疫抑制薬治療では寛解を維持できず、頻回再発型やステロイド依存性のままで、ステロイドから離脱できないもの ステロイド抵抗性のうち、標準的な免疫抑制薬治療では完全寛解しないもの

*¹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 版では、再発の定義を寛解後尿蛋白 40 mg/hr/m²以上あるいは試験紙法で早朝尿蛋白 100 mg/dL(試験紙法で2+)以上を3日間示すものとしていた。本ガイドラインでは、KDIGO ガイドライン、Pediatric Nephrology 第6版にならい、試験紙法で早朝尿蛋白 3+以上を3日連続して示すものとした。

*²試験紙法で早朝尿蛋白 2+以上が3日以上続く場合は、再発を念頭に置いて診療にあたる。また、急激に尿蛋白が増加した場合は特に注意する。

2) 構成疾患とその分類

ネフローゼ症候群は、一次性(原発性)ネフローゼ症候群と、その他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^{#1)}(表 5)。

一次性ネフローゼ症候群は腎生検による病理診断によって分類される。主なものは、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

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	巣状分節性糸球体硬化症
c	膜性腎症
d	増殖性糸球体腎炎： メサングウム増殖性糸球体腎炎 (IgA 腎症を含む)，管内増殖性糸球体腎炎 膜性増殖性糸球体腎炎，半月体形成性 (壊死性) 糸球体腎炎
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：プシラミン，D-ペニシラミン，金製剤，非ステロイド性消炎鎮痛薬
h	その他：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4より引用，一部改変)

(membranous nephropathy : MN) および，増殖性糸球体腎炎 (メサングウム増殖型，管内性増殖型，膜性増殖型，半月体形成型) である。また，二次性ネフローゼ症候群は自己免疫疾患，代謝性疾患，感染症，アレルギー・過敏性疾患，腫瘍，薬剤，遺伝性疾患などに起因して発症する (表5) (最近では，膜性増殖性糸球体腎炎の再分類 (C3腎症など) が提唱され，また，Clq腎症なども存在が議論されているが，まだ十分にコンセンサスを得た疾患概念とはなっていない)。

このような分類は1900年以前より行われ，さらに1950年代以降の腎生検の導入によって，さらに細分類化されたものである。しかし，この分類は一次性では病理による形態的分類となっており，より重要な発症メカニズムや治療反応性・予後を反映したものではない。

最近では小児のネフローゼ症候群を念頭に，主要な治療薬であるステロイドに対する反応性による分類が検討され⁴⁾，さらに遺伝子異常に起因するものが多いステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では遺伝学的検査に基づいた治療・アウトカム指向性の分類が提唱されている⁴⁾ (図1)。

3) 病態生理

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

1. 蛋白尿

正常糸球体では，約4 g/dLのアルブミンを含有する150 L近い血液を濾過しているにもかかわらず，アルブミンは1日に1~2 gが濾過されるにすぎず，濾過されたアルブミンもそのほとんどが近位尿細管でメガリン・キュベリンによる endocytosis により再吸収されるため，最終的な尿アルブミン量は30 mg/日未満となる。近年では，この近位尿細管でのアルブミン再吸収の重要性が指摘され⁵⁾，近位尿細管の異常がネフローゼを生じるとの説も提唱されているが⁶⁾，多くのネフローゼ症候群では，糸球体上皮細胞 (および基底膜) が形成する糸球体係蹄およびスリット膜の糖鎖荷電によるチャージバリア機能や係蹄壁の網状構造や足突起間のスリット膜の分子篩によるサイズバリア機能などの異常が主因とされている⁷⁾。

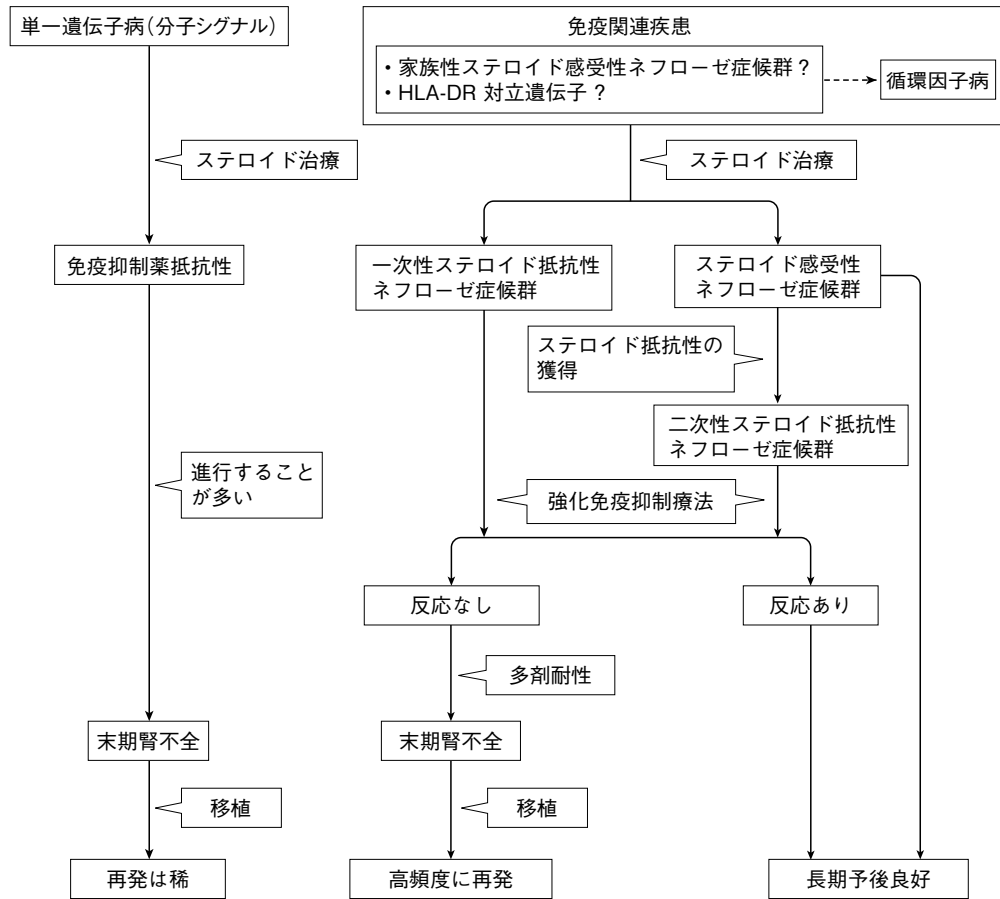


図1 病態および遺伝子診断に基づいたステロイド抵抗性ネフローゼの治療・アウトカム志向的分類⁴⁾(特に小児の場合)

2. 低アルブミン血症・低蛋白血症

本症候群における低アルブミン血症発症のメカニズムはまだ詳細不明である。もちろん、アルブミンが尿中に漏出することが主要因であることは間違いないが、肝でのアルブミン産生は代償的に増加するはずで、実際、二次性巣状分節性糸球体硬化症など一部の疾患では、ネフローゼ域の多量蛋白尿があっても、血清アルブミン値は正常か軽度低下にとどまる例もある⁸⁾。肝での代償的蛋白産生を抑制する炎症性サイトカインなどのシグナルが本症候群で出ている可能性などが推定されている。

アルブミン以外にも蛋白の漏出は顕著となりうる。免疫グロブリンのなかでも、特に分子量の小さいIgGは尿中へ漏出し低値となる。さらに抗凝固・線溶系蛋白(アンチトロンビンⅢ、プラスミノゲン)、補体成分、微量元素(鉄、銅、亜鉛)結合蛋白、ホルモン(エリスロポエチン、T3、T4)やビタミン

(ビタミンD3)の尿中への漏出もみられ、これらの血中レベルは低下し、これらが、凝固異常や内分泌異常(甲状腺機能低下、骨代謝異常、貧血)、低栄養、易感染性などに影響していることが示唆されている。

3. 浮腫

浮腫の形成機序として循環血液量の低下を主体とする機序(underfilling説)とNa貯留による循環血液量増加に基づく機序(overfilling説、あるいは腎性Na貯留)の2つが提唱されているが、原因疾患や病態(低アルブミン血症の程度など)によっても違う可能性がある⁹⁾。

Underfilling説

低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧低下により、血漿から間質への体液移動が促進され浮腫が形成される。同時に有効循環血液量減少のためレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAA系)、交感神経系亢進、抗利尿ホルモン(AVP)分泌

促進、心房ナトリウム利尿ペプチド分泌抑制による尿細管での水・Na再吸収亢進が生じる。これらによる体内総水分量増加により血漿膠質浸透圧低下がさらに促進され、組織間質における浸透圧・静水圧差の不均衡により浮腫が増悪するとの考え方である。理論的にはもっともらしく、また、RAA系やAVP亢進などを認めること、アルブミン投与による浮腫が改善する症例の存在などはこれらを支持する所見と考えられた。一方で、低アルブミン血症では細胞間質の膠質浸透圧も低下していること、ネフローゼ症候群の治療過程では血清アルブミン値の改善の前に浮腫は改善することが多いことなどから、実際には、腎機能は正常で、急性かつ高度低アルブミン血症(血清アルブミン $<1\sim 1.5$ g/dL)を呈するような微小変化群ネフローゼ症候群など限られた場合に関与する仮説であるとも考えられている。

Overfilling(腎性ナトリウム貯留)説

循環血液量は正常もしくは増加、膠質浸透圧低下と併せて間質への体液移動が促進されるとの考え方である。この機序としては、①Na-K ATPase ポンプの活性化や、遠位尿細管でのプラスミンの活性化によるNa再吸収の亢進、②Na利尿ペプチドへの反応性低下によるNa排泄障害、などが想定されている。さらには、特に、腎機能低下例においては、糸球体係蹄での水濾過能の低下(filtration fraction: FFの低下)も関与していることが想定されている。

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

4. 腎機能低下(慢性腎臓病, 急性腎障害)

蛋白尿の持続が慢性的な腎機能低下につながることはよく知られた事実であり、実際、完全寛解に至らないステロイド抵抗性、あるいは難治性ネフローゼ症候群においては発症後数年において、腎機能障害が認められる例が多いことがわが国からの報告でも明らかになっている^{#2)}(本章, 第Ⅲ章 予後・合併症の章を参照)。

急性腎障害(acute kidney injury: AKI)を合併す

る例も多い。これらには、増殖性腎炎症候群(急速進行性糸球体腎炎, 急性腎炎含む)に伴うものの他、利尿薬による腎前性AKI, 感染症を契機とするもの、NSAIDs, カルシニューリン阻害薬などの薬剤性AKIもあるが、ネフローゼ症候群自体によるAKIもある。

特に、微小変化型ネフローゼ症候群において発症率が3人に1人程度と高く、高度低アルブミン血症や高齢、男性などがリスクとして挙げられる¹⁰⁾。AKIの原因として、浮腫形成におけるunderfilling説の病態によるものは、あってもごく一部(高度低アルブミン血症)と考えられ、高度蛋白尿発症時のエンドセリン1などによる血管収縮由来の虚血性尿細管障害が想定されており、高齢・男性に多い事実や、高血圧や動脈硬化症を背景としている例が多いことがこの仮説を支持している¹⁰⁾。

AKIは寛解までの時間を延長させる要因であることが示されている^{11,12)}。わが国からの報告では微小変化型ネフローゼ症候群53例中20例(37.7%)にAKIを認め、4週以内の完全寛解達成率を64%低下させることが明らかにされている¹³⁾。これは、感染症リスクの高い高齢者のステロイド曝露量増加につながるという意味で重要な問題であると考えられる。

AKIは特に微小変化型ネフローゼ症候群においては、ネフローゼ症候群自体の寛解により回復することが多いが、稀にCKDへ進行することもあり、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では特に注意が必要である¹²⁾。

5. 脂質異常症

高LDLコレステロール血症や高トリグリセリド血症に代表される脂質異常症は、ネフローゼ症候群の診断基準における参考所見に挙げられているとおり、高頻度かつ高度に認められる合併症である。HDLコレステロールは一見正常であるが、構造的・機能的異常を生じ、コレステロール輸送異常をきたす。この病態は完全には解明されていないが、尿中喪失によるlecithin cholesterol acyltransferase(LCAT)欠乏症や血漿コレステロールエステル輸送蛋白の高値などの関与が示唆されている¹⁴⁾。これらの異常は内皮傷害、炎症惹起、動脈硬化促進などにつながるため、長期に持続する場合にはスタチン製

剤などによる治療も検討されるが、治療による心血管病予防効果や予後改善効果は十分に証明されていない。

6. 凝固線溶系異常(凝固亢進状態, 動静脈血栓症)

ネフローゼ症候群では凝固線溶系の異常により、凝固亢進状態となり動静脈血栓症のリスクが増大することが認められている。

血栓症の頻度は報告によってばらつきが多く、深部静脈血栓症で7~40%、腎静脈血栓症で5~60%とされる¹⁵⁾。ただ、多く(80%程度)は無症状で、全ネフローゼ患者にCTを撮影した場合、35%にPEあるいは腎静脈血栓症を認めたとする報告もある¹⁶⁾。

血栓症のリスクとしては、膜性腎症、高度蛋白尿(1g/日上昇につき、約2倍のリスク上昇)、高度低アルブミン血症(血清アルブミン<2.8g/dL)などが挙げられる^{17,18)}。

本病態は凝固系と線溶系のバランス異常(前者の亢進と後者の抑制)によると考えられ、フィブリノゲンやII, V, VII, X, などの凝固因子の肝合成増加や尿中への抗凝固因子(アンチトロンビンIII, 遊離型プロテインS)の漏出、線溶系蛋白(プラスミノゲン)の漏出と α 1アンチトリプシン増加、さらに血小板凝集能亢進などが起こる。これに加えて、血管内脱水による血液濃縮、ステロイド薬などによる凝固能亢進が起こる結果と考えられる¹⁹⁾。

日本血栓止血学会による「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン」^{#3)}では、ネフローゼ症候群は内科系疾患のなかで中等度のリスク疾患であり、予防法としては、長期臥床の際は弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法での対応が推奨されている。抗凝固薬による血栓症予防は保険適用でなく、予防効果のエビデンスレベルも高いものはないが、その結果の重大さを考慮すると、ハイリスク症例では使用が検討される。

7. 免疫異常症, 感染症

ネフローゼ症候群患者は感染症の高リスクであることが知られている¹⁶⁾。実際、小児ネフローゼ症候群患者の死因として感染症は重要であり、最近のわが国での調査においては、ネフローゼ症候群患者の死因として感染症は特に高齢者において重要な位置

を占めていることが示されている^{#2)}(第三章疫学「予後・合併症」の項参照)。

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

感染症の治療としての γ グロブリン製剤の効果に関するエビデンスは非常に低い。低 γ グロブリン血症を呈する重症感染症においては使用を検討してもよいと考えられる。なお、感染症に対する γ グロブリン製剤の予防投薬の効果を示す論文はあるものの、エビデンスレベルは低い²⁰⁾。

◆ 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, etiology, cause, pathogenic mechanism)にて、2019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. 平成31年度厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)〕分担研究報告書.
3. 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. 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.
2. Kidney Disease. Improving Global Outcomes(KDIGO)Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis Kidney Int Suppl 2012; 2: 139-274.
3. 日本小児腎臓病学会編. 小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2013. 診断と治療社, 東京, 2013.
4. Saleem MA. Nat Rev Nephrol 2019; 15: 750-65.
5. Dickson LE, et al. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 443-53.
6. Russo LM, et al. Kidney Int 2007; 71: 504-13.
7. Brinkkoetter PT, et al. Nat Rev Nephrol 2013; 9: 328-36.
8. Praga M, et al. Am J Kidney Dis 1991; 17: 330-8.
9. Gupta S, et al. Front Physiol 2019; 9: 1868

10. Meyrier A, et al. *Kidney Int* 2018 ; 94 : 861-9.
11. Waldman M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445-53.
12. Chen T, et al. *Ren Fail* 2011 ; 33 : 144-9.
13. Komukai D, et al. *Nephrology(Carlton)*2016 ; 21 : 887-92.
14. Vaziri ND. *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12 : 37-47.
15. Medjeral-Thomas N, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 478-83.
16. Zhang LJ, et al. *Radiology* 2014 ; 273 : 897-906.
17. Barbour SJ, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 190-5.
18. Lionaki S, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 43-51.
19. Barbano B, et al. *Semin Throb Hemost* 2013 ; 39 : 469-76.
20. Wu HM, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 4 : CD003964.

要約

一次性ネフローゼ症候群の主要構成疾患には、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎がある。それぞれに疫学のおよび臨床的な特徴があるが、確定診断は腎生検による病理組織学的所見をもってなされる。それぞれの疾患の中には、病態が未だ不明な一次性的のものと、疾患や投与された薬剤などに起因して二次性に発症するものが存在する。近年、各疾患の病態への理解が進むにつれて、その分類も変化している。

1) 微小変化型ネフローゼ症候群

1. 概念

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)は、わが国の一次性ネフローゼ症候群の約40%を占める重要な疾患である。糸球体糸蹄の蛋白透過性亢進状態が生じ、選択性の高い蛋白尿を呈する。副腎皮質ステロイド薬に対する反応性は良好であり、90%以上の症例で寛解に至る^{1,2)}が、再発が約30~70%程度にみられ^{1,3)}、頻回再発やステロイド依存性を呈する症例が多くみられることが主要な問題となっている。

2. 病因

正確な病因は明らかではないが、一因としてT細胞の機能異常による糸球体糸蹄の蛋白透過性亢進状態が生じることが想定されている。実際、気管支喘息、アトピー性皮膚炎を有する患者での発症が多くみられ、IgEが関与するI型アレルギーとの関連が指摘されている。一方で、リツキシマブが有効な症例が存在することからB細胞も関与する可能性があり、その機序としてはT細胞が産生するサイトカインの受容体がB細胞に存在するなどの関連性が示唆されている。多くは一次性的であるが、ウイルス感染や非ステロイド系消炎鎮痛薬などの薬剤、ホジキン

リンパ腫などの悪性腫瘍やアレルギーなどに合併することがある⁴⁾。

3. 疫学

日本腎臓病総合レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry/Japan Kidney Disease Registry: J-RBR/J-KDR)に登録された29,495例の解析では、腎生検が施行されたネフローゼ症候群は6,857例であり、うち4,367例が一次性ネフローゼ症候群であった。この一次性ネフローゼ症候群のうちMCNSと診断されたものは1,781例(41.0%)であった。小児期の一次性ネフローゼ症候群の70~80%をMCNSが占め、年齢とともにその占める割合は低下するが、60歳以上の年代においても20%以上を占めている⁵⁾。

4. 病理

光学顕微鏡所見上、糸球体に明らかな異常は認められず、蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の特異的な沈着はない。電子顕微鏡ではびまん性の足突起の消失のみがみられる。

5. 症候

臨床的には急激な発症が特徴であり、突然の浮腫をきたすことが多い。高度の蛋白尿や低アルブミン血症、脂質異常症が認められ、胸腹水の貯留をきたすこともある。成人において顕微鏡的血尿が観察さ

れることは稀ではなく、約 20~30%に報告されている^{2,6,7)}。急性腎障害をきたす症例もあり、そのリスク因子としては、高齢、男性、高血圧、高度蛋白尿が挙げられている⁶⁾。

2) 巣状分節性糸球体硬化症

1. 概念

巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)とは、一部の糸球体(focal: 巣状)の一部分(segmental: 分節性)に硬化を認めるという病理形態学的な診断名である。元来、臨床的にステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する小児ネフローゼ例の報告を端緒とするが、その後、さまざまな原因に引き続いて二次性に巣状分節性硬化を呈するものが報告され、これも FSGS の概念に内包されるようになった。一次性 FSGS は MCNS と同じような発症様式・臨床像をとりながら、しばしばステロイド抵抗性の経過をとり、最終的に末期腎不全にも至り得る難治性ネフローゼ症候群の代表的疾患である。

2. 病因

一次性 FSGS の病因については現在もなお不明な部分が多いが、MCNS と同様に、主として T 細胞の機能異常に伴う糸球体足細胞障害が主要な機序の 1 つとして想定されている。また、皮質部糸球体と傍髄部糸球体の循環動態の違いなど血行力学的要因も関与するとされる。一次性 FSGS のなかには糸球体係蹄の蛋白透過性を亢進させる何らかの液性因子が発症に関与している可能性が指摘されている⁸⁾。その他に、ある種のウイルス、薬剤、悪性腫瘍、構造的・機能的適応反応などが二次性 FSGS の原因となり得る(表 6)⁹⁾。

3. 疫学

J-RBR/J-KDR の解析では、腎生検が施行された一次性ネフローゼ症候群 4,367 例のうち FSGS と診断されたものは 458 例であり、10.5%を占めていた。また年齢分布に関しては、10 歳未満の小児期には 14.8%と比較的占める割合が多いが、全世代において 8~13%程度を占めている⁵⁾。

表 6 FSGS の病因分類

一次性 FSGS: 未知の液性因子?

二次性 FSGS

- ・構造的・機能的な適応反応
ネフロン減少を伴うもの(機能性ネフロン減少による)
Oligomeganephronia・超低出生体重児・片腎・腎形成不全・膀胱尿管逆流性腎症・皮質壊死の後遺症・外科的腎切除・慢性移植腎拒絶・加齢に伴う変化
初期にはネフロン減少を伴わないもの(血行動態による)
高血圧・急性または慢性の血管閉塞機序(細動脈硬化症、動脈塞栓、微小血栓、腎動脈狭窄)・肥満・筋肉量の増加(ポディービルなど)・チアノーゼ性先天性心疾患・鎌状赤血球貧血
- ・ウイルス関連
HIV1, パルボウイルス B19, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, シミアンウイルス
- ・薬剤性
ヘロイン・インターフェロン・リチウム・ビスホスフォネート・カルシニューリン阻害薬・非ステロイド性消炎鎮痛薬
- ・悪性腫瘍(リンパ腫)
- ・他の糸球体疾患による非特異的パターン
巣状増殖性糸球体腎炎(IgA 腎症, ループス腎炎, pauci-immune 型壊死性半月体性糸球体腎炎)・遺伝性疾患(Alport 症候群)・膜性腎症・血栓性微小血管症

家族性・遺伝性 FSGS: (II. 診断 4. 遺伝学的検査参照)

4. 病理

FSGS の基本病変は、採取された糸球体の 50%以下に認められる分節性硬化である。分節性硬化を呈する糸球体が巣状に存在するため、腎生検診断においては常にサンプリングの問題が診断の制約となる。免疫染色では、免疫グロブリンの沈着を認めない場合も多いが、硬化部に IgM や C3 の沈着を認めることも少なくない。これは、糸球体基底膜の透過性亢進による高分子蛋白の染み込みという非特異的な内皮下沈着である。電顕所見は、広範な足突起の消失が認められるほか、FSGS の特徴的な所見として、糸球体足細胞の剝離(detachment)が挙げられる¹⁰⁾。FSGS では、病理形態的に診断される 5 つの亜型分類〔Columbia 分類: collapsing, tip, perihilar, cellular, NOS(not otherwise specified)の 5 つの variant〕が D'Agati らにより提唱され¹¹⁾、3 年後の末期腎不全進行率は、collapsing variant が 47%と最も予後不良である一方、tip variant が 7%と最も予後良好であり、FSGS の大多数(68%)を占める NOS は 20%であることが示されている¹²⁾。

5. 症候

一次性の FSGS は乏尿・浮腫・体重増加などを急性に呈して発症することが多く、発症時は MCNS との鑑別が難しい。しかし、MCNS とは違い、低選択性蛋白尿、顕微鏡的血尿、高血圧がみられる頻度が高く、ステロイド抵抗性の臨床経過をとることが多い。

3) 膜性腎症

1. 概念

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

2. 病因

2009 年米国の Beck らが一次膜性腎症の原因抗原として、糸球体足細胞に発現する M 型ホスホリパーゼ A2 受容体(phospholipase A2 receptor : PLA2R)を同定し報告した。彼らは、PLA2R に対する自己抗体(主に IgG4)が一次膜性腎症患者の約 70%に陽性となることを示した¹³⁾。また、この自己抗体が二次膜性腎症やその他の患者では検出されないことも示した¹³⁾が、後述のように、二次膜性腎症でも陽性となる例がありうることから、この検査においては慎重な解釈が必要である(CQ4 参照)。わが国の成績では、日本人の膜性腎症における血中の抗体陽性率は約 50%であることが報告されている¹⁴⁾。また、2014 年には thrombospondin type 1 domain-containing 7A (THSD7A)も一次膜性腎症の原因抗原であり、これに対する自己抗体は一次膜性腎症患者の約 5%に陽性となることも報告されている¹⁵⁾。その他、 α -enolase (ENO)¹⁶⁾、neutral endopeptidase (NEP)¹⁷⁾、aldose reductase (AR)、superoxide dismutase 2 (SOD2)¹⁸⁾など、PLA2R 以外の蛋白質に対する自己抗体の存在も報告されている。

3. 疫学

J-RBR/J-KDR に登録された 4,367 人の一次膜性

ネフローゼ症候群患者の解析では、36.8%の症例が膜性腎症であった。また、813 人の非ネフローゼ症候群を含む膜性腎症例の解析では 77.9%が一次性であり、22.1%が二次膜性腎症(原因としてはブシラミンによる薬剤性が最多)と分類された。これら膜性腎症例の平均年齢は 62.2 歳で、平均推定糸球体濾過量は 76.7 mL/分/1.73 m²であった¹⁹⁾。

4. 病理

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

5. 症候

膜性腎症の主な症状は蛋白尿で、約 70%がネフローゼ症候群を呈する¹⁹⁾。ネフローゼ症候群を呈する場合でも一般に蛋白尿の増加は急速ではなく、浮腫なども目立たないため、むしろ脂質異常症などが本症発見のきっかけとなることもある。血尿は軽度なことが多いとされてきたが、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班の全国調査では約 40%に血尿が認められるというデータが得られている²⁰⁾。自然に蛋白尿が消失する自然寛解の経過をとることが約 20~30%にある²¹⁾。

4) 膜性増殖性糸球体腎炎

1. 概念

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)とは病理組織学的に、主として糸球体毛細血管基底膜の二重化を伴う糸球体係蹄壁の肥厚(membrano)と係蹄内の細胞増殖(proliferative)を特徴とする病理組織像を呈する糸球体腎炎のことを指す。一方で、障害の機序に着目した分類も理解しやすい。後述するように、免疫複

合体を介するもの、補体を介するものに加え、内皮障害の治癒過程で形成される病変として、血栓性微小血管症、抗リン脂質抗体症候群、悪性リンパ腫、骨髄移植後などにみられるMPGNがある²²⁾。

2. 疫学

J-RBR/J-KDRの解析では、MPGNの発症は各年代に認められる。しかし、一次性・二次性の別で見ると、一次性MPGNは8~30歳代の若年層に限られ、それ以降に発症するものはほとんどが二次性であるとされている^{23~25)}。

3. 症候

MPGNの臨床像は幅広く、尿所見の程度もさまざまであり、ネフローゼ症候群や急性腎障害を呈する症例もあれば、慢性の経過をたどる症例もある。J-RBR/J-KDRにおける一次性MPGNのデータでは、20歳未満においては慢性腎炎症候群を呈することが多く、逆に65歳以上の高齢者ではネフローゼ症候群を呈することが多いことが報告されている²⁶⁾。血液生化学検査では低補体血症が認められることが多い。

4. 病理

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

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

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

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

MPGN III型：I型の亜型とされるが、内皮下沈着物とともに上皮下にも沈着物がみられるのが特徴である。電顕所見により、Burkholder variant(内皮下

沈着と上皮下沈着を特徴とする)とStrife and Anders variant(内皮下沈着と上皮下沈着に糸球体基底膜緻密層の乱れを伴う)に分類される。

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

5. C3腎症：病態を考慮した疾患概念

MPGNは元来、病理組織学的変化を規準とする診断名であり、上記分類も同様である。一方、病態を考慮した分類として、主に補体経路(特に補体第二経路)が関与するものと、免疫グロブリンが関与するものに分類することが試みられている。従来、MPGN II型(DDD)ではC3単独の沈着を示す例が多く、補体第二経路の異常が主病態として考えられていたが、同様にC3単独沈着の症例でMPGN I型・III型を呈する例も指摘され、C3腎症と呼ばれるに至った。C3のみの沈着を示す糸球体疾患において補体第二経路に関連する因子の遺伝子異常が報告されていた²⁷⁾ことも踏まえ、Fakhouriらは蛍光抗体法所見により、免疫グロブリンの沈着や古典的経路の因子(C1q, C4)の沈着を伴わずにC3のみの沈着を認める場合、これをC3 glomerulopathy(C3腎症)と呼称することを提唱した²⁸⁾。その後、C3腎症に関する専門家会議が開催され、C3の染色性が優位であれば、他の免疫グロブリン・古典的経路の補体因子の染色性が弱陽性程度認められてもC3腎症と呼称されることとなった²⁹⁾。

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

以上のように、一次性MPGNの一部に補体経路の異常に伴うものが同定されつつあり、今後の診断・治療の進歩につながることを期待されているが、C3腎症と診断された患者のうち、遺伝子異常が実際に同定されるのは20%程度であり、健常者や他の腎疾患患者でもC3NeFが検出されることがあ

る^{35,36)}など、C3腎症の正確な病態解明にはまだ知見の集積が必要である。

◆ 引用文献

1. Fujimoto S, et al. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 687-92.
2. Nakayama M, et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 503-12.
3. Takei T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 214-7.
4. Nachman PH, et al. Brenner BM(ed). *Brenner & Rector's the kidney* 8th ed, Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008 : 995-1000.
5. 杉山 齊, 他. 腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR) 2015年度報告と経過報告. 第59回日本腎臓学会学術総会. 腎病理企画「腎疾患登録・病理診断標準化委員会企画」https://cdn.jsn.or.jp/news/160617_kp-2.pdf
6. Waldman M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445-53.
7. Nolasco F, et al. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1215-23.
8. Marszal J, et al. *Nephron Exp Nephrol* 2006 ; 104 : e1-e5.
9. 和田健彦, 他. *日腎会誌* 2014 ; 56(4) : 478-85.
10. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会/日本腎病理協会編. 腎生検病理アトラス(「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版). 東京医学社. 2010. p91-7.
11. D'Agati VD, et al. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 368-82.
12. D'Agati VD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 399-406.
13. Beck LH Jr, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
14. Akiyama S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 653-60.
15. Tomas NM, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2277-87.
16. Wakui H, et al. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 118 : 445-50.
17. Debiec H, et al. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2053-60.
18. Prunotto M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 Mar ; 21 : 507-19.
19. Yokoyama H, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 557-63.
20. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7 : 751-61.
21. Ponticelli C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 609-16.
22. Sethi S, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366(12) : 1119-31.
23. West CD. *Kidney Int* 1986 ; 29(5) : 1077-93.
24. Cameron JS, et al. *Am J Med* 1983 ; 74(2) : 175-92.
25. Rennke HG. *Kidney Int* 1995 ; 47(2) : 643-56.
26. Nakagawa N, et al. *Clin Exp Nephrol*, 2018 ; 22 : 797-807
27. Appel GB, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16(5) : 1392-403.
28. Fakhouri F, et al. *Nat Rev Nephrol* 2010 ; 6(8) : 494-9.
29. Pickering MC, et al. *Kidney Int* 2013 ; 84(6) : 1079-89.
30. Martinez-Barricarte R, et al. *J Clin Invest* 2010 ; 120(10) : 3702-12.
31. Bomback AS, et al. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; 8(11) : 634-42.
32. Zhang Y, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(2) : 265-74.
33. Licht C, et al. *Kidney Int* 2006 ; 70(1) : 42-50.
34. Gale DP, et al. *Lancet* 2010 4 ; 376(9743) : 794-801.
35. Gewurz AT, et al. *Clin Exp Immunol* 1983 ; 54 : 253-8.
36. Frémeaux-Bacchi V, et al. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9(12) : 1747-50.

要約

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

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

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

1) 体液量過剰(浮腫, 胸腹水)

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

2) 高血圧

ネフローゼ症候群では、約 10~60% の症例で発症時に高血圧を認める。特に、巣状分節性糸球体硬化症や膜性腎症では発症時に高血圧を呈する頻度が高い¹⁾。また、夜間血圧下降が減少している non-dip-

per 型日内変動異常を認める²⁾。

3) 尿異常

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

4) 血栓症

下肢浮腫の左右差や、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、血管超音波検査などによる血栓症の診断が必要である。稀ではあるが、冠動脈、腸間膜動脈、四肢動脈⁴⁾や、上矢状静脈洞⁵⁾などに血栓症が

発症する場合もある。

5) 発症様式・先行感染

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

ネフローゼ症候群、特に微小変化型ネフローゼ症候群の発症機序にT細胞免疫の異常が想定されている。実際、微小変化型ネフローゼ症候群では発症に先行して、上気道や皮膚感染症あるいは薬物アレルギーなどのアレルギー症状を生じていることがあり、これらに伴う免疫異常が、ネフローゼ症候群の発症誘因となっている可能性が指摘されている^{6,7)}。

6) 二次性糸球体疾患との鑑別

ネフローゼ症候群は、明らかな原因疾患がないものを一次性、原因疾患をもつものを二次性に分類する(前項参照)。特に65歳以上の高齢者ネフローゼ症

候群では、糖尿病性腎症やアミロイドーシスなど二次性糸球体疾患の占める割合が高く、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⁸⁾。

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

◆ 引用文献

1. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16 : 557-63.
2. Andoh D, et al. Hypertens Res 2009 ; 32 : 364-8.
3. Llach F. Kidney Int 1985 ; 28 : 429-39.
4. Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.
5. Wang XH, et al. Front Pediatr 2019 ; 4 : 364.
6. Abdel-Hafez M, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 945-53.
7. Zhang H, et al. Autoimmun Rev 2016 ; 632-7.
8. Glassock RJ. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 665-70.

要約

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

1) 尿所見異常(表1)

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困難な場合は、その代替指標として、随時尿の尿蛋白・クレアチニン比(g/gCr)が使用できる。ネフローゼ症候群では、随時尿においては尿蛋白・尿クレアチニン比が3.5 g/gCr以上の場合も蓄尿3.5 g/日以上に準ずる診断基準になっている¹⁾。

蛋白尿の選択指数(selectivity index: SI)は、IgGとトランスフェリン(tf)のクリアランス(C)比(CIgG/Ctf)で算出される。寛解率は、高選択性(SI \leq 0.10)、中程度選択性(0.11 \leq SI \leq 0.20)および低選択性(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²⁾。SIが0.2以下の症例には微小変化型ネフローゼ症候群が多く、良好なステロイド反応性が期待される。

試験紙法と尿蛋白定量法で大きな差異が認められる場合は、パラプロテイン血症によるベンス・ジョーンズ蛋白などが排泄されていることを疑う必

要がある。このような蛋白の排泄が多い場合は、試験紙法では検出困難だが、尿蛋白定量法では検出可能である。

2. 糸球体性血尿の有無および尿沈渣(腎炎型とネフローゼ型)

糸球体由来の血尿は、赤血球が多様な変形をもつ糸球体型赤血球であることが特徴である。糸球体性血尿が優位で細胞性円柱(特に赤血球円柱)を伴うような尿沈渣所見をnephritic sediment(腎炎型尿沈渣)と呼び、血尿が少なく脂肪円柱や卵円形脂肪体を伴う高度蛋白尿であるnephrotic sediment(ネフローゼ型尿沈渣)と区別する。

一般に、腎炎型を呈する疾患は病変の主座が内皮細胞やメサングウム細胞にあることが多く、それぞれ溶連菌感染後糸球体腎炎に代表される管内増殖性腎炎、IgA腎症に代表されるメサングウム増殖性糸球体腎炎などが挙げられる。また、ANCA関連血管炎に代表される半月体形成性糸球体腎炎においては糸球体係蹄の壊死性変化に伴って高度の糸球体性血尿および細胞性円柱を認めることが多い。

一方、ネフローゼ型を呈する疾患は病変の主座は糸球体係蹄の濾過障壁にあることが多い。代表例として微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症が挙げられるが、一般的なネフローゼ型疾患の発症機序の詳細は解明されていない。腎炎型と

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(24時間尿 or 随時尿)・蛋白分画・尿潜血・尿沈渣 尿蛋白選択性(IgG とトランスフェリンのクリアランス比)	大量蛋白尿・脂肪円柱・卵円形脂肪体
血液所見	生化学検査	低下: 総蛋白, アルブミン, (ときに)Na, ビタミンD 上昇: (ときに)尿素窒素, クレアチニン
	脂質検査	上昇: 総コレステロール, LDL-C 等
	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)免疫グロブリン・補体成分
胸部X線		(ときに)肋骨横隔膜鈍化
超音波検査	腎, 腎血管系, 下肢血管系等	腎静脈血栓症, 深部静脈血栓症など
腎生検	光学顕微鏡像, 蛍光抗体法, 電子顕微鏡像	疾患により様々

ネフローゼ型の両方の特徴をもつものとして、びまん性増殖性ループス腎炎や膜性増殖性糸球体腎炎などがある。ただし、これらの分類は絶対ではなく、巣状分節性糸球体硬化症では60～70%程度に³⁾、また膜性腎症でも約30～40%に軽度～中等度の糸球体性血尿を認める⁴⁾。

その他の尿異常所見としては尿比重や各種円柱がある。尿比重は一般的に高値を示すことが多く、しばしば1.030を超える尿比重の上昇がみられる。これは尿中に多量に存在する蛋白や、有効循環血漿量減少の併存が影響している可能性がある。また、顆粒、脂肪、ろう様円柱がみられることがある。糸球体障害が高度である場合には赤血球円柱が、また尿細管上皮細胞の障害や、糸球体や尿細管間質の炎症が強い場合は、白血球円柱や上皮細胞円柱が認められる。

2) 血液検査所見異常(表1)

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

1. 免疫血清学的異常

ネフローゼ症候群では免疫グロブリンの低下がみられ、液性免疫低下が潜在的に存在する。Ogiらによる日本人の原発性ネフローゼ症候群患者の検討では、血中IgGレベルが600 mg/dL以下に低下すると

感染症リスクが6.74倍増加すると報告されている⁵⁾。また、IgA腎症患者の62%で血清IgAが315 mg/dL超となる⁶⁾一方で、血清IgEの上昇は微小変化型ネフローゼ症候群で認めることがあり、診断的価値が示唆されている⁷⁾。免疫グロブリンの1系統のみが増加し、アルブミンを含むその他の蛋白分画が低値である場合(または全免疫グロブリンとアルブミンが低値である場合)は多発性骨髄腫などの単クローン性免疫グロブリン血症を伴う諸疾患を疑い、血清および尿の免疫電気泳動を行う必要がある。

血清補体(C3, C4)値は、尿中喪失自体による低下はみられない。むしろ、低補体血症が認められた場合は、補体の消費亢進を伴う疾患を考慮する必要がある。具体的には、ループス腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎(特にC3腎症)、溶連菌感染後糸球体腎炎やMRSA腎炎、心内膜炎に伴う腎炎などを積極的に考える必要がある。

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

2. 内分泌異常

約50%のネフローゼ症候群患者で、T4結合蛋白などの甲状腺ホルモン結合蛋白の尿中喪失による総T3やT4の低値を認めるとされるが、生物学的活性をもつfree T3, free T4や甲状腺刺激ホルモンTSH

は腎機能低下がない限りはほぼ正常であり，臨床的な甲状腺ホルモン異常は元々の甲状腺異常や腎機能低下例以外ではないと考えてよく，甲状腺ホルモン治療の必要性はない⁸⁾。

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

エリスロポエチン，トランスフェリンの喪失など

により，ネフローゼ状態が持続すると貧血がみられることがあるが，やはり腎機能低下がない限りは，臨床的に有意となることは稀である。

◆ 引用文献

1. Ginsberg JM, et al. N Engl J Med 1983 ; 309 : 1543-6.
2. Bazzi C, et al. Kidney Int 2000 ; 58 : 1732-17.
3. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Kidney Int 1985 ; 27 : 442-9.
4. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-7.
5. Ogi M, et al. Am J Kidney Dis 1994 ; 24 : 427-36.
6. Nakayama K, et al. J Clin Lab Anal 2008 ; 22 : 114-8.
7. Shao YN, et al. Am J Med Sci 2009 ; 338 : 264-7.
8. Feinstein EL, et al. Am J Nephrol 1982 ; 2 : 70-6.

要約

ネフローゼ症候群のバイオマーカーでは、膜性腎症(MN)に関するバイオマーカーの開発が最も進んでいる。一次性MNの責任抗原である phospholipase A2 receptor(PLA2R, NCBI Gene ID: 22925)¹⁾、および thrombospondin type-1 domain-containing 7A(THSD7A, 同: 221981)²⁾に対する自己抗体は疾患の鑑別だけでなく、治療指標としても有用性が認められつつある。

1) バイオマーカー候補分子の開発状況

近年の分析技術の進歩に伴ってネフローゼ症候群の原因疾患に関連する病態形成因子や、バイオマーカーの候補分子の発見が相次いでおり、MNでは PLA2R, THSD7A, cationic bovine serum albumin (cBSA, 同: 280717)³⁾, exostosin glycosyltransferase 1 (EXT1, 同: 2131) および exostosin glycosyltransferase 2 (EXT2, 同: 2132)⁴⁾ neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL1, 同: 4745)⁵⁾ が、巣状分節性糸球体硬化症では soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR, 同 5329)⁶⁾ が発見されており、新規診断法の開発や病態理解では一次性MNの PLA2R が最も進んでいる。

2) 病態理解の進歩とバイオマーカーによる疾患の細分化

PLA2R および THSD7A は、それぞれ分子量約 180 kDa および 250 kDa の I 型膜蛋白質で主にポドサイトの細胞膜上に発現している。これらの蛋白質に対する自己抗体(IgG)として抗 PLA2R 抗体または抗 THSD7A 抗体が生じると、血中から腎糸球体係蹄基底膜を通過して、ポドサイト上に発現してい

る PLA2R および THSD7A に結合し、免疫複合体の形成と補体の活性化を介したポドサイトの細胞障害を引き起こすと理解されている。また、病勢の推移には免疫学的病勢(自己抗体濃度)と臨床的病勢(尿蛋白量)の2つのフェーズが存在し、原則的に免疫学的病勢が先行して臨床的病勢が追従すると考えられている⁷⁾。一方、抗 PLA2R 抗体のエピトープ拡散と病勢の増悪についても理解が進んでいる。エピトープ拡散とは病態の進展に伴って抗原のエピトープ数が増加する現象を指す。PLA2R の N 末端領域のエピトープを認識する抗 PLA2R 抗体を有する患者に比べて、C 末端領域を認識する抗 PLA2R 抗体を有する患者では病勢が強く予後も悪いことが報告されている⁸⁾。さらに、長らく不明であった抗原の感作機序についても新しい知見が報告されており、PM2.5 などの大気汚染物質に基づく肺での炎症が肺の PLA2R 陽性細胞に作用して PLA2R に対する感作が成立するとの仮説が提唱されている⁹⁾。

一次性MNのバイオマーカーとしては、抗 PLA2R 抗体および抗 THSD7A 抗体の血中濃度、ならびに腎糸球体係蹄に沿って形成される免疫複合体に含まれる PLA2R および THSD7A の染色性がある。これらバイオマーカーの優れた点はその特異度の高さである。特に、両自己抗体の特異度はほぼ 100%である^{1,2,7,10)}。その結果、最近では多くの論文

において一次性 MN は PLA2R 関連 MN, THSD7A 関連 MN および原因抗原不明の一次性 MN (本来の意味での特発性 MN) の 3 つに分類されるようになり、各疾患の特徴の違いが報告されている。例えば、PLA2R 関連 MN は男性患者が比較的多く、日本人患者が少ない^{10,11)}。THSD7A 関連 MN は女性患者がやや多く、日本人患者が多い。また、THSD7A 関連 MN は腫瘍や他の疾患との関連性が指摘されている¹⁰⁾。

3) 血中自己抗体の血中濃度

抗 PLA2R 抗体および抗 THSD7A 抗体の血清学的特性は類似しており、いずれも抗原蛋白質のジスルフィド結合に支持された立体エピトープを認識し、主要サブクラスは IgG4 である¹²⁾。先述のとおり、両自己抗体は一次性 MN 患者に特異的に認められ、それらの血中濃度は疾患の免疫学的病勢を反映して臨床的病勢 (尿蛋白量) に先行して変動する。これらの特徴から両自己抗体は、一次性 MN の鑑別や治療有効性の評価に利用できるため、臨床上の測定意義はきわめて大きい。

抗 PLA2R 抗体の測定法には、ウエスタンブロット法、ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法、IIFT-CBA (indirect immunofluorescence test-cell based assay) 法がある。いずれの方法の測定原理も、リコンビナント PLA2R 蛋白質を抗原に、患者血清を一次抗体に、標識抗ヒト IgG 抗体を二次抗体とした間接抗体法である。市販キットとしては、ドイツ Euroimmun 社が販売している ELISA キットと IIFT-CBA キットが唯一の製品となる。これらの製品は、世界中で同一の濃度規格で抗 PLA2R 抗体を測定・比較できるメリットをもたらした。日本国内では、株式会社ビーエムエルが本 ELISA キットを用いた受託測定サービス (結果の提示は基準濃度に対する相対定量のみ) を提供している。体外診断薬としての保険収載については未定である。抗 THSD7A 抗体も抗 PLA2R 抗体と同様にウエスタンブロット法、ELISA 法、IIFT-CBA 法で測定できるが、市販製品は IIFT-CBA 法のみである。

4) 腎組織の抗原染色性

活動期の PLA2R 関連 MN または THSD7A 関連 MN 患者では、腎糸球体係蹄部の免疫複合体形成部において PLA2R または THSD7A の染色性が亢進する現象が知られており、この現象を利用して染色像に基づいて一次性 MN を鑑別できる^{2,12)}。この現象の機序は、自己抗体陽性の患者ではポドサイト表面に自己抗体と PLA2R または THSD7A からなる免疫複合体が蓄積し、これら抗原の見かけの発現量が増大するため、染色強度が増大すると考えられている。この現象は、血中の自己抗体と同様に一次性 MN を鑑別するための重要な指標である。しかし、染色結果と血中抗体の有無が必ずしも一致しないこと、染色強度と血中抗体量が量的に相関しないこと、正常ポドサイトでも弱く染色されるため結果の判定が難しいこと、などの理由により、その鑑別には細心の注意を要する。

腎組織の PLA2R または THSD7A の染色法は、ホルマリン固定してパラフィン包埋した薄切切片に対して、一次抗体としてスウェーデン Atlas Antibodies 社の抗 PLA2R ウサギポリクローナル抗体 (Cat. #HPA012657)、または同社の抗 THSD7A ウサギポリクローナル抗体 (Cat. #HPA000923) を、二次抗体として標識抗ウサギ IgG 抗体をそれぞれ用いた間接抗体法が一般的である^{12~14)}。

5) 臨床実態と診断能

PLA2R の診断能の詳細については、第 II 章「5. 診断に関する CQ (CQ1)」の項を参照。諸外国から報告された 15 のコホート研究のメタアナリシス結果によると、血中抗 PLA2R 抗体の一次性 MN に対する感度は 78% (95% CI 66-87%) および特異度は 99% (95% CI 96-100%) であった¹⁵⁾。日本人患者における血中抗 PLA2R 抗体の一次性 MN に対する感度と特異度はそれぞれ約 50% および 100% と報告されている^{11,16)}。一方、米国と欧州のコホートで実施された研究に基づく、一次性 MN に対する血中抗 THSD7A 抗体の感度は 3.1% (n=15/483) であった²⁾。日本人患者では、一次性 MN に対する抗

THSD7A 抗体の感度は 5.4% (n=6/112) と報告されている¹⁷⁾。

腎組織における PLA2R の染色性を指標にした一次性 MN に対する感度および特異度は、米国での患者コホートでは、それぞれ 75% (95% CI 65-84%) および 83% (95% CI 72-90%) で¹³⁾、日本人患者では、それぞれ 53% および 100% (一次性 n=38, 二次性 n=17) と報告されている¹⁶⁾。腎組織における THSD7A の強染色性現象を指標にした一次性 MN に対する感度および特異度は、日本人患者においては 9.1% および 100% (一次性 n=55, 二次性 n=37) と報告されており¹⁴⁾、わが国の一次性 MN 患者の特徴として PLA2R 関連 MN 患者が比較的少なく、反対に THSD7A 関連 MN 患者は若干多い傾向がある。

これらバイオマーカーの鑑別以外の用途として予後推定が期待されている。血中抗体陰性かつ腎抗原染色陽性の患者では血中自己抗体陽性かつ腎抗原染色陽性の患者と比較して完全寛解達成率が高いことが示されており¹⁸⁾、血中自己抗体濃度の測定と腎糸球体抗原の染色は予後推定にも有用である可能性が示唆されている。さらには、抗 PLA2R 抗体を指標

にした新しい診療アルゴリズムが提唱されている¹⁹⁾。

◆ 引用文献

1. Beck LH Jr, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361(1) : 11-21.
2. Tomas NM, et al. *N Engl J Med* 2014 ; 371(24) : 2277-87.
3. Debiec H, et al. *N Engl J Med* 2011 ; 364(22) : 2101-10.
4. Sethi S, et al. *J Am Soc Nephrol* 2019 ; 30(6) : 1123-36.
5. Sethi S, et al. *Kidney Int* 2020 ; 97(1) : 163-74.
6. Wei C, et al. *Nat Med* 2011 ; 17(8) : 952-61.
7. Akiyama S, et al. *F1000Res* 2019 ; 8. pii : F1000 Faculty Rev-734.
8. Seitz-Polski B, et al. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27(5) : 1517-33.
9. Liu W, et al. *Front Immunol* 2019 ; 10 : 1809.
10. Beck LH, Jr. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28(9) : 2579-89.
11. Akiyama S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; doi : 10.1007/s10157-014-1054-2.
12. Hoxha E, et al. *Kidney Int* 2012 ; 82(7) : 797-804.
13. Larsen CP, et al. *Mod Pathol* 2012 ; doi : 10.1038/mod-pathol.2012.207.
14. Iwakura T, et al. *PLoS One* 2015 ; 10(9) : e0138841.
15. Du Y, et al. *PLoS One* 2014 ; 9(8) : e104936.
16. Hihara K, et al. *PLoS One* 2016 ; 11(6) : e0158154.
17. 第 59 回日本腎臓学会学術総会 2016, O-045.
18. QinH-Z, et al. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27(10) : 3195-203.
19. De Vriese AS, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28(2) : 421-30.

要約

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における発症機序は①免疫学的機序、②ポドサイト関連の蛋白をコードする遺伝子の異常に伴うポドサイト構造異常の2つの全く異なる機序が知られている。小児期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群においては、約30%の患者がポドサイト関連遺伝子の異常により発症することが明らかとなった。一方、成人発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群においても10%以上の患者が同様に遺伝子異常により発症することが報告されている。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における遺伝学的検査を行う意義につき、以下に列記する。

- 1) 遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においては、そのほとんどですべての免疫抑制薬による治療に抵抗性を示す一方で、RA系阻害薬による腎保護効果が期待できるため、その後の治療方針の決定に有用である。
- 2) 遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者が末期腎不全に至り、腎移植を施行した場合、ネフローゼ症候群の移植後再発を認めることはほとんどなく、移植後再発予防のための血漿交換やリツキシマブ投与は不要であり、これらの過剰な医療を避けることが可能となる。
- 3) 原因遺伝子およびその変異の種類によりその重症度が異なるため、遺伝子異常の同定により腎予後に関する予測が可能となる場合がある。
- 4) 一部の遺伝子の異常により、腎外合併症を伴う可能性があり、その予見が可能となる。
- 5) 原因遺伝子の同定により、常染色体優性または劣性の遺伝形式が判明するため、次子や子孫への遺伝の可能性の推定など、遺伝カウンセリングのための重要な情報を得ることが可能となる。
- 6) *ADCK4*, *COQ2*, *COQ6* 遺伝子などに異常を認める場合はコエンザイムQ10による治療が有効で尿蛋白を減少させることができるなど、特異的治療法の選択が可能となる場合がある。

以上のような多くのメリットがあり、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者で組織学的に微小変化および巣状分節性糸球体硬化を呈する場合は、遺伝学的検査を行うことを考慮する。また、遺伝学的検査の前には必要に応じて遺伝カウンセリングを受けられるように配慮する。

1) ネフローゼ症候群と遺伝子

1998年に Trygiovasson らのグループにより、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子 *NPHS1* 遺伝子がクローニングされ、その遺伝子のコードする蛋白、nephrin が初めて同定された^{1,2)}。その研究を皮切りに、2000年には Antignac らのグ

ループにより *NPHS2* 遺伝子およびその遺伝子がコードする蛋白、Podocin が同定された³⁾。その後、家族性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において、positional cloning による手法および最近では次世代シーケンサーを用いた Whole Exome Sequence により新規の疾患原因遺伝子の同定がさらに進み、現在まで50以上の遺伝子が同定されるに

至っている(表2)。それらの手法により、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子のみならず、ネフローゼ症候群の分子生物学的発症機序の解明や、ポドサイトの構造および役割に関する研究が飛躍的に加速した。

2) 遺伝子異常と臨床的特徴

図1にポドサイト上に存在するネフローゼ症候群の代表的な原因遺伝子とそのコードする蛋白の局在を示す。これまで同定されたネフローゼ症候群原因遺伝子およびそのコードする蛋白はそのほとんどがポドサイトで重要な役割を担っている。これらの遺伝子の異常によりポドサイト機能障害が惹起されネフローゼ症候群発症の原因となる。これまでの海外からの大規模な解析の結果、小児期発症のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者の約30%、成人発症患者の10%以上で単一遺伝子の異常が同定されることが明らかとなっている⁴⁻⁷⁾。一般にその変異同定率は低年齢ほど高く、生後3カ月以内発症の先天性ネフローゼ例においてはほとんどの患者で変異が同定され、発症年齢が上昇するにつれその変異同定率が低下する^{5,8)}。以下、遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における、その臨床的特徴につき記載する。

1. 成人発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と原因遺伝子

ACTN4, *TRPC6*, *INF2*, *ANLN*, *ARHGAP* 遺伝子などの異常では、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を成人後に発症することが知られている。さらに、最近報告された成人期発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群における検討の結果、*NPHS2*, *MYO1E*, *CD2AP*, *LMX1B*, *PAX2*, *WT1* および、Alport症候群の原因遺伝子 *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* 遺伝子の異常も同定されている⁴⁾。このように、これまで成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群との関連が示唆されてこなかった遺伝子の異常が同定されることがあり、成人患者における遺伝学的検査においても、表2に示すような遺伝子全体をターゲットとした解析が望まれる。

2. 遺伝子異常と免疫抑制薬による治療反応性

遺伝子異常の検出されたステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者においては、各種免疫抑制薬による治療に抵抗性であることが知られている^{9,10)}。さらにBierzynskaらは、ステロイド抵抗性患者のうち、一度でも寛解導入できた既往がある患者25例では1例も遺伝子異常が同定されなかったのに対し、一度も寛解導入できなかった181例においては30.8%で遺伝子異常を同定したと報告している⁸⁾。一方、Dorvalらは家族性のステロイド感受性ネフローゼ症候群家系においては1家系も既知の遺伝子には変異を同定できなかったと報告している¹¹⁾。以上から、ステロイド感受性ネフローゼ症候群家系においては単一遺伝子の異常ではなく、疾患感受性遺伝子や環境因子など多因子が関与している可能性が示された。一方、遺伝子異常に伴うネフローゼ症候群にもかかわらず、*EMP2* や *ITSN2* 遺伝子の異常ではステロイド感受性を示す例もある^{12,13)}。その他の大規模なスタディでは *WT1* や *ACTN4*, *PLCE1* などの遺伝子の異常を有する場合でもステロイドやシクロスポリンによる不完全寛解例や完全寛解例も報告されている^{9,10,14,15)}。これらの結果から遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において免疫抑制薬による治療の是非に関しては、今後の検討が強く望まれる。一方で、成人ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者において、前述のようにAlport症候群の原因遺伝子 *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* に変異を同定されることがあるが、Alport症候群においては、ACE阻害薬の有効性がすでに示されており、腎不全進行年齢を有意に遅延させることが明らかになっている¹⁶⁾。ACE阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)はAlport症候群のみならず、他の遺伝子異常に伴うネフローゼ症候群においても有効である可能性があり、現時点でエビデンスは不足しているものの、積極的な投与が検討される。

3. 遺伝子異常と移植後再発

一方、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群による末期腎不全患者において腎臓移植を行った場合、約30%の例で移植後再発を認めることが知られている。しかし、遺伝子異常を有するステロイド抵抗性

表 2 ネフローゼ症候群原因遺伝子, 蛋白, 遺伝形式および OMIM 登録番号

遺伝子	蛋白	遺伝様式	OMIM
ACTN4	ACTININ, ALPHA-4	AD	603278
ADCK4(COQ8B)	AARF DOMAIN-CONTAINING KINASE 4	AR	615573
ANKFY1	ANKYRIN REPEATS-AND FYVE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1	AR	—
ANLN	ACTIN-BINDING PROTEIN ANILLIN	AD	616032
ARHGAP24	RHO GTPase-ACTIVATING PROTEIN 24	AD	—
ARHGDIA	RHO GDP-DISSOCIATION INHIBITOR ALPHA	AR	615244
AVIL	ADVILLIN	AR	—
CD2AP	CD2-ASSOCIATED PROTEIN	AR	607832
CDK20	CYCLIN-DEPENDENT KINASE 20	AR	—
COL4A3	COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-3	AD/AR	104200/ 203780
COL4A4	COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-4	AD/AR	203780
COL4A5	COLLAGEN, TYPE IV, ALPHA-5	XL	301050
COQ2	COQ2	AR	607426
COQ6	COQ6	AR	614650
CRB2	CRUMBS, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 2	AR	616220
CUBN	CUBILIN	AR	—
DGKE	DIACYLGLYCEROL KINASE, EPSILON, 64-KD	AR	615008
DLC1	DELETED IN LIVER CANCER 1	AR	—
EMP2	EPITHELIAL MEMBRANE PROTEIN 2	AR	615861
FAT1	FAT TUMOR SUPPRESSOR, DROSOPHILA, HOMOLOG OF, 1	AR	—
GAPVD1	GTPase-ACTIVATING PROTEIN AND VPS9 DOMAINS 1	AR	—
PTPRO	PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, O	AR	614196
INF2	INVERTED FORMIN 2	AD	613237
ITGA3	INTEGRIN, ALPHA-3	AR	614748
ITGB4	INTEGRIN, BETA-4	AR	—
ITSN1	INTERSECTIN 1	AR	—
ITSN2	INTERSECTIN 2	AR	—
KANK1	KN MOTIF-AND ANKYRIN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 1	AR	—
KANK2	KN MOTIF-AND ANKYRIN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2	AR	—
KANK4	KN MOTIF-AND ANKYRIN REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 4	AR	—
LAGE3	L ANTIGEN FAMILY, MEMBER 3	XL	301006
LAMA5	LAMININ, ALPHA-5	AR	—
LAMB2	LAMININ, BETA-2	AR	614199
LMNA	LAMIN A/C	AD	—
LMX1B	LIM HOMEBOX TRANSCRIPTION FACTOR 1, BETA	AD	161200
MAGI2	MEMBRANE-ASSOCIATED GUANYLATE KINASE, WW AND PDZ DOMAINS-CONTAINING, 2	AR	617609
MYH9	MYOSIN, HEAVY CHAIN 9	AD	—
MYO1E	MYOSIN IE	AR	614131
NPHS1	NEPHRIN	AR	256300
NPHS2	PODOCIN	AR	600995
NUP107	NUCLEOPORIN, 107-KD	AR	616730
NUP205	NUCLEOPORIN, 205-KD	AR	616893
NUP93	NUCLEOPORIN, 93-KD	AR	616892
OSGEP	O-SIALOGLYCOPROTEIN ENDOPEPTIDASE	AR	617729
PAX2	PAIRED BOX GENE 2	AD	616002
PDSS2	PRENYL DIPHOSPHATE SYNTHASE, SUBUNIT 2	AR	614652
PLCE1	PHOSPHOLIPASE C, EPSILON-1	AR	610725
PTPRO	PROTEIN-TYROSINE PHOSPHATASE, RECEPTOR-TYPE, O	AR	614196
SCARB2	SCAVENGER RECEPTOR CLASS B, MEMBER 2	AR	254900
SGPL1	SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE LYASE 1	AR	617575
SMARCAL1	SWI/SNF-RELATED, MATRIX-ASSOCIATED, ACTIN-DEPENDENT REGULATOR OF CHROMATIN, SUBFAMILY A-LIKE PROTEIN 1	AR	242900
TNS2	TENSIN 2	AR	—
TP53RK	TP53-REGULATING KINASE	AR	617730
TPRKB	TP53RK-BINDING PROTEIN	AR	617731
TRPC6	TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CATION CHANNEL, SUBFAMILY C, MEMBER 6	AD	603965
TTC21B	TETRATRIPEPTIDE REPEAT DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 21B	AR	613820
WDR4	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 4	AR	0
WDR73	WD REPEAT-CONTAINING PROTEIN 73	AR	251300
WT1	WILMS TUMOR 1	AD	256370
XPO5	EXPORTIN 5	AR	—

AR : Autosomal recessive, AD : Autosomal dominant, XL : X-linked, NS : Nephrotic syndrome, DMS : Diffuse mesangial sclerolosis
 FSGS : Focal segmental glomerulosclerosis, SRNS : Steroid resistant nephrotic syndrome, SSNS : Steroid sensitive nephrotic syndrome
 ESRD : End stage renal disease

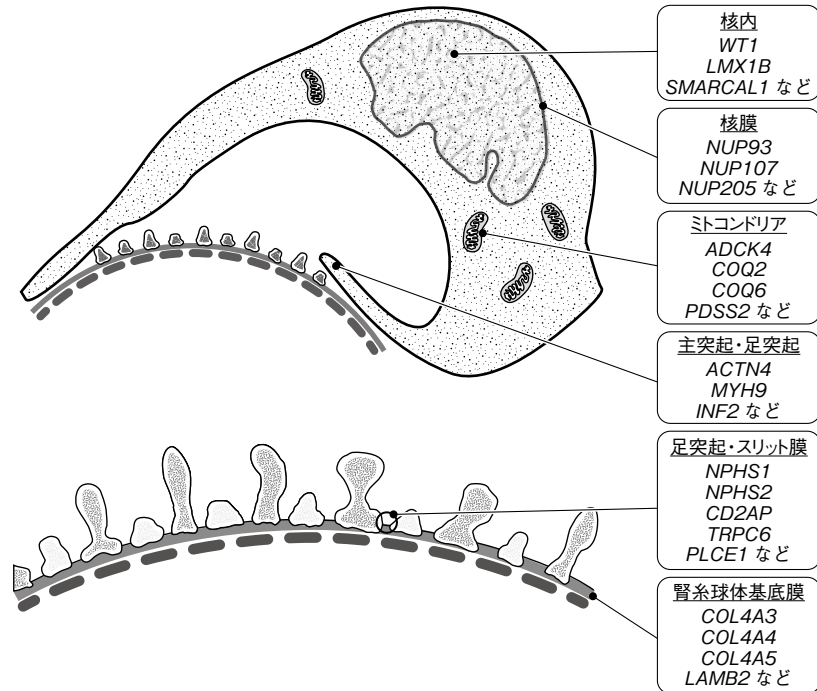


図1 ポドサイト上に存在するネフローゼ症候群の代表的な原因遺伝子とそのコードする蛋白の局在

ネフローゼ症候群患者が末期腎不全に至った場合、移植後再発はほとんど起こさないこともすでに明らかとなっており、遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に対する腎臓移植は一般的には移植腎機能廃絶リスクが低いと考えられている^{8,15,17}。

4. 遺伝子異常と腎予後

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群は *NPHS1* 遺伝子異常に伴い発症し、典型例では乳幼児期に腎不全へと進行する。一方で、同じ *NPHS1* 遺伝子異常にもかかわらず、一部のミスセンス変異を有する場合は非常に軽症で、自然寛解と再発を繰り返すような例も存在する^{18,19}。また、同じ *WT1* 遺伝子の異常でもエクソン8または9にミスセンス変異を有する場合(Denys-Drash 症候群)は1歳以下でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を発症し10歳までに末期腎不全に至るのに対し、イントロン9のスプライスサイトに変異を有する場合(Frasier 症候群)は1歳以降に発症し10歳以降に末期腎不全に至ることが知られている。このように遺伝子やその変異の種類と臨床像に相関を認めることがあり、腎予後の推測が可能となる場合がある。

5. 遺伝子異常と腎外合併症

一部の遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者では腎外合併症を伴うことが知られている。*WT1* 遺伝子異常による男性性分化異常、ウィルムス腫瘍、性腺腫瘍(Denys-Drash 症候群、Frasier 症候群)、*LAMB2* 遺伝子異常による精神運動発達遅滞および小瞳孔(Pierson 症候群)、*INF2* 遺伝子異常による Charcot-Marie-Tooth 病、*LMX1B* 遺伝子異常に伴う爪や膝蓋骨の異常などが挙げられる。遺伝子異常の同定により、既存の腎外症状の診断がつく場合や、将来の発症予測が可能となる場合もある。

6. 遺伝子異常と遺伝カウンセリング

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子はさまざまであり、臨床像と病理所見からは鑑別が困難であることが多い。遺伝子異常に伴うステロイド抵抗性ネフローゼであっても、常染色体劣性遺伝性疾患と常染色体優性遺伝性疾患では遺伝様式が異なる(表2 遺伝様式参照)。常染色体優性遺伝性疾患においては、疾患浸透率が低い疾患もあるため発症しないこともあるが、遺伝子異常自体は1/2の確率で子どもへ遺伝する。一方、常染色体劣性遺伝子

疾患ではこどもへの遺伝はほぼないといえる。このように遺伝子診断により遺伝カウンセリングにおいて非常に有用な情報を得ることができる。

7. 遺伝子異常と特異的治療法

COQ2, COQ6, ADCK4 など、コエンザイム Q10 合成経路の遺伝子の異常を有するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者ではコエンザイム Q10 補充療法が有用であることが知られている^{20~22)}。また、ARHGDI1 遺伝子の異常ではエプレレノンによる治療の可能性も示されている。このように遺伝子異常を同定することにより、特異的治療法の選択が可能となる場合がある。しかし、いずれにおいても早期診断および早期治療開始が重要である。

3) 遺伝学的検査の適応と解析方法

1. 適応

全年齢を通じて、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群で、組織学的に微小変化や巣状分節性糸球体硬化を呈する場合は遺伝学的検査を考慮する。理想は4週間のステロイド投与に無反応の患者全例を対象とすることであるが、遺伝学的検査の受託許容数の問題で、現時点では、4週間のステロイド投与およびその後、ステロイドパルス療法またはシクロスポリンによる加療で1カ月以上全く反応を認めない患者が適応と考えられる。一方で厳密にはネフローゼの定義を満たさない(血清アルブミン値が3.0 mg/dL 以上で低下傾向を認めない場合など)症例においても腎生検で他疾患が否定された場合で腎疾患の家族歴を有する場合などは遺伝学的検査を考慮する。

2. 解析方法

表2に示す遺伝子を対象とした次世代シーケンサーによる解析が望まれる。一方、腎外症状などから遺伝子の予測が可能な場合はサンガー法による解析も行われている。以下に解析方法を列記する。

1) Whole Exome Sequence

ゲノム DNA 上に存在する約2万個の遺伝子全エクソンおよびエクソンイントロン境界領域に関する次世代シーケンサーを用いたシーケンスを行う。既報の遺伝子のみでなく、新規の遺伝子変異の検出が可能である。下記のターゲットシーケンス

に比較し高価である。

2) ターゲットシーケンス

目的の遺伝子の全エクソンおよびエクソンイントロン境界領域のみ次世代シーケンサーを用いたシーケンスを行う。上記の Whole Exome Sequence より安価で、一度に20~30検体の解析が可能である。

3) サンガー法

一度に一領域しか読むことができない。1つの領域のみであれば非常に安価であるが、たくさんの領域を解析する場合は手間とコストがかかる。なお、上記の次世代シーケンサーを用いた解析により変異が同定された場合はサンガー法による確認を行うことが一般的である。

4) Copy number variation (CNV) の検出

CNV とは遺伝子のコピー数が正常と異なる領域のことであり、CNV にステロイド抵抗性ネフローゼ症候群原因遺伝子が含まれている場合、それにより発症する。上述の次世代シーケンサーによる解析では通常 CNV は検出できない。しかし、次世代シーケンサーにより得られたデータを正常データと比較することでそのリード数を比較し CNV を検出するペア解析により検出が可能である。その場合、検出された CNV は Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 法または array Comparative Genomic Hybridization (aCGH) により確認を行う必要がある。

3. 遺伝カウンセリング体制の整備

平成29年に改訂がなされている、厚生労働省、文部科学省が作成した「ヒトゲノム・遺伝子解析研究における倫理指針」(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf>)において、遺伝カウンセリングに関して以下の2点が記載されている。

(1) ヒトゲノム・遺伝子解析研究における遺伝カウンセリングは、対話を通じて、提供者及びその家族又は血縁者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、その者の遺伝性疾患等に関する理解を深め、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝性疾患等をめぐる不安又は悩みに応えることによって、今後の生活に向けて自らの意思で選択し、行動できるよう支援

または援助することを目的とする。

(2) 遺伝カウンセリングは、遺伝医学に関する十分な知識を有し、遺伝カウンセリングに習熟した医師、医療従事者等が協力して実施しなければならない。

以上より、遺伝学的検査の前後には必要に応じて遺伝カウンセリングを受けられるように配慮する必要がある。

◆ 引用文献

1. Kestila M, et al. *Mol Cell* 1998 ; 1 : 575-82.
2. Ruotsalainen V, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 ; 96 : 7962-7.
3. Boute N, et al. *Nat Genet* 2000 ; 24 : 349-54.
4. Gribouval O, et al. *Kidney Int* 2018 ; 94 : 1013-22.
5. Sadowski CE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1279-89.
6. Wang F, et al. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 1181-92.
7. Warejko JK, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 ; 13 : 53-62.
8. Bierzynska A, et al. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 937-47.
9. Buscher AK, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 245-53.
10. Buscher AK, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2075-84.
11. Dorval G, et al. *Pediatr Nephrol* 2018 ; 33 : 473-83.
12. Ashraf S, et al. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1960.
13. Gee HY, et al. *Am J Hum Genet* 2014 ; 94 : 884-90.
14. Hinkes B, et al. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 1397-405.
15. Trautmann A, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28 : 3055-65.
16. Gross O, et al. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 494-501.
17. Feltran LS, et al. *Transplantation* 2017.
18. Shono A, et al. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 2943-56.
19. Kitamura A, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 946-51.
20. Ashraf S, et al. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 5179-89.
21. Heeringa SF, et al. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 2013-24.
22. Diomedi-Camassei F, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2773-80.

CQ 1 成人のネフローゼ症候群における一次性膜性腎症の診断に抗 PLA2R 抗体の測定は推奨されるか？

推奨グレード 2D 成人ネフローゼ症候群患者において一次性膜性腎症の診断のための血清抗 PLA2R 抗体の測定は、腎生検の実施が難しい場合には測定してもよい。(推奨の強さ「条件付き推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

付帯事項：

現在、一次性膜性腎症の診断における血清抗 PLA2R 抗体測定は保険適用ではない。

要約

成人ネフローゼ症候群において一次性膜性腎症の診断のための血清抗 PLA2R 抗体の測定は有用であると考えられる。しかし、保険適用外の検査であるため全例では実施は推奨されない。腎生検の実施が難しい場合には測定してもよい。

解説

現在、ネフローゼ症候群の確定診断のために腎生検が行われているが、出血の危険性がある症例や、抗血小板薬や抗凝固薬を休薬できない症例では実施が難しく、全例に施行することはできない。これまでも血清や尿バイオマーカーによりネフローゼ症候群の原因疾患を鑑別できないかさまざまな検討がなされてきたが、いまだ決定的な検査は存在しない。抗 PLA2R 抗体は一次性膜性腎症に特異的に陽性になることが報告され、腎生検を施行しないで一次性膜性腎症を診断できる可能性が示唆されている。欧米における陽性率に比べて、わが国の患者においては陽性率が低いとの報告があるが、保険収載されていないこともあり、全国規模の検討はなされていない。図 2 のように、抗 PLA2R 抗体は成人ネフローゼ症候群で最多である一次性膜性腎症のトリアージテストとして使用されることが想定される。このた

め、抗 PLA2R 抗体が、腎生検を施行しないで一次性膜性腎症を診断する標準的検査になり得るかどうかを明らかにするために本 CQ を検討した。ただし、腎生検を実施できない場合には、抗 PLA2R 抗体陰性膜性腎症を診断することはできない点に注意が必要である。

システマティックレビューの結果、3 件の論文が評価対象となった。1 つは症例対照研究であり¹⁾、1 つはコホート研究²⁾、1 つは詳細不明であった³⁾。ネフローゼ症候群と限定されていない研究も含まれ、対象者数は計 344 人であった。腎生検を踏まえた最終的な臨床診断による一次性膜性腎症を基準とすると、血清抗 PLA2R 抗体の感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比は、それぞれ、0.77(95%CI 0.61-0.88)、0.95(0.87-0.98)、15.4、0.24 であり、検査は正確といえる。

各アウトカムのエビデンスの確実性は、バイアスのリスク、非直接性、不精確性から、感度(真陽性/

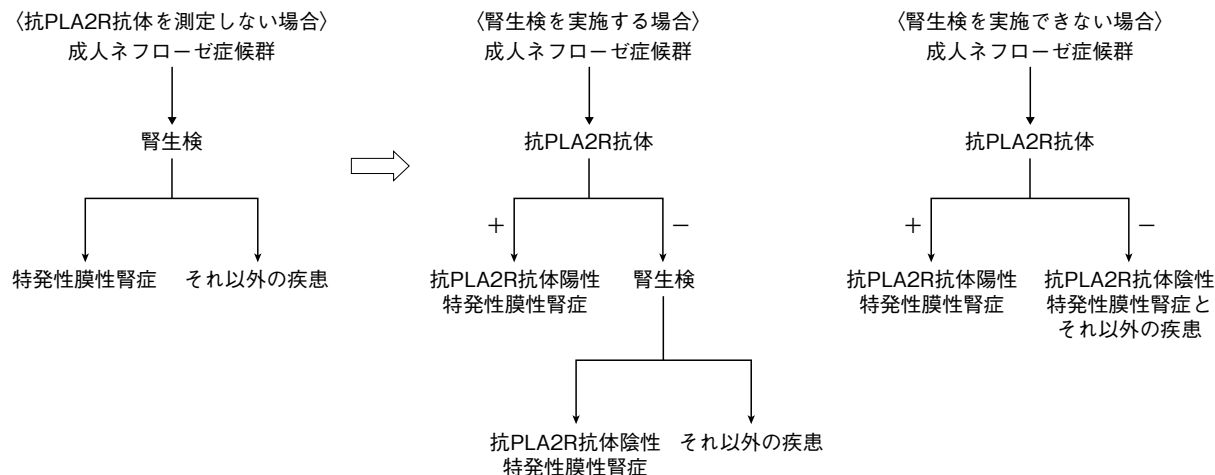


図2 抗PLA2R抗体をトリアージテストとして使用した場合に想定される診断検査フロー

偽陰性), 特異度(偽陽性/偽陰性)ともに「非常に低」とし, 全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」とした。

利益と害のバランスについては, 望ましい効果は大きい, 望ましくない効果の推定は施設間で診療行動(検査陽性例に対する腎生検の実施など)が異なるため困難であると判断した。本検査は, 血液検査であることから有害事象は稀であり, 患者への侵襲は低い。コストの増加については, 現在保険収載されておらず患者もしくは病院の負担となる。

実施上の考慮事項としては, 膜性腎症以外の疾患では抗PLA2R抗体が陽性となる確率はきわめて低いが, 膜性腎症のなかで悪性腫瘍, B型肝炎ウイルス, 自己免疫性疾患に伴うものでも一部では陽性例が報告されているので⁴⁾, 抗PLA2R抗体が陽性であっても二次性膜性腎症の原因となりうる疾患の探索は必要であると考えられる。なお, 一次性および二次性膜性腎症の概念は抗PLA2R抗体の登場後に更新されつつあるが, 定義は未確立である。抗PLA2R抗体を含むバイオマーカーの詳細については, 第II章診断「3. バイオマーカー」の項を参照とする。また, 今回のシステムティックレビューに際しては, 各文献におけるカットオフ値を用いた。今後の研究成果によって, カットオフ値は変化する可能性がある。

一般向けサマリー

ネフローゼ症候群にはさまざまな原因となる病気がありますが, 現在, 正確な診断を行うためには腎生検が最も優れた検査となります。しかしながら, 腎生検は出血など一定の危険性のある検査であるため, ネフローゼ症候群の患者さん全員に行うことはできません。これまで, ネフローゼ症候群の原因を血液や尿検査などの危険を伴わない検査で診断できないかについて研究されてきましたが, 最近, 抗PLA2R抗体という腎糸球体に対する自己抗体が, 一次性膜性腎症の患者さんに高率に陽性となることがわかってきました。そこで, 今回, 抗PLA2R抗体が, 腎生検を行わないで, 一次性膜性腎症を正確に診断できるかどうかを検討しました。世界中から報告されている多数の論文を読んで, 検討したところ, 最終的に3つの論文が, この疑問に回答できる可能性がありました。そして3つの論文の結果を抽出し, 統合したところ, とても正確に一次性膜性腎症を診断できる可能性があることがわかりました。しかし, 現在のところ, 抗PLA2R抗体は保険適用ではないため, われわれは一次性膜性腎症の診断を行うために, 一次性膜性腎症が疑われる全例に抗PLA2R抗体を測定することは推奨できないと考え, 「腎生検の実施が難しい場合に測定してもよい」との推奨文にしました。

◆ 引用文献

1. Hill PA, et al. Nephrology (Carlton) 2016 ; 21 : 397-403.
2. Timmermans SA, et al. Am J Clin Pathol 2014 ; 142 : 29-34.
3. Wu X, et al. Int J Nephrol Renovasc Dis 2018 ; 11 : 241-7.
4. Bobart SA, et al. Kidney Int 2019 ; 95 (2) : 429-38.

発生率・有病割合，年齢別・病因別割合

要約

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

2007年7月～2015年6月までにJ-KDRに登録された病理学的検討では，原発性(一次性)糸球体疾患が最も多く，二次性糸球体疾患のなかでは糖尿病性腎症が最も多かった。また，二次性を除いた一次性糸球体疾患の病型分類では，膜性腎症，微小変化型ネフローゼ症候群を合わせると80%近くとなった。主要な一次性ネフローゼ症候群は，若年層では微小変化型ネフローゼ症候群，高齢者層では膜性腎症である。

1) 発生率・有病割合

世界各国の一次性糸球体腎炎の発症率に関する40編の報告を対象にしたシステムティックレビューでは，白人小児(2.0/10万人年)に比較して，アジア系小児において微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS or minimal change disease: MCD)の発症率が高いことが示唆されているが¹⁾，小児および成人のMCNS

の日本における一次性ネフローゼ症候群の正確な発症率は明らかではない。

2007年より日本腎臓学会による腎臓病総合レジストリー(J-KDR)が構築され，また厚生労働省研究班「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学・疾患登録・調査研究分科会による腎疾患診療の基幹診療科へのアンケート調査の結果が蓄積され，日本のネフローゼ症候群の疫学に関してもデータが蓄積されてきている。これらの蓄積データから日本における一

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

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

(二次資料 a より引用・一部改変)

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

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

(二次資料 a より引用・一部改変)

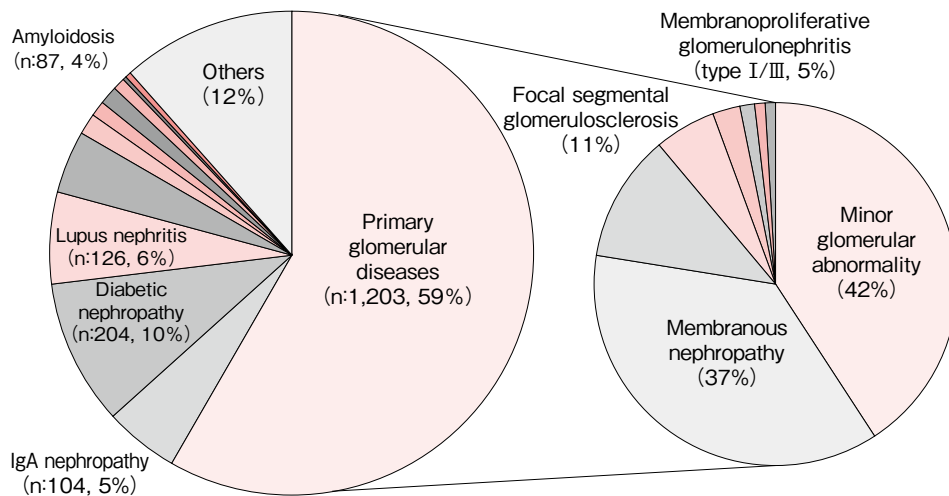


図1 2007～2010年度にJ-RBRに登録されたネフローゼ症候群2,066例の原疾患の割合²⁾

次性ネフローゼ症候群の発症率の推定を行った。日本腎臓学会指定研修施設・日本泌尿器科学会教育基幹施設を中心とした全国568診療科に対して行われた「難治性腎疾患に関する調査研究」疫学・疾患登録・調査研究分科会による2014年度のアンケート調査では、一次性ネフローゼ症候群の新規受療患者数は2,529例(うち腎生検施行例1,657例:65.5%)であった。そのうち難治性ネフローゼ症候群は384例(15.2%)であった(表1^{a)})。さらに、この結果をアンケート回収率または全日腎研修施設の合計病床数に対する病床カバー率で除すことにより、わが国におけるネフローゼ症候群の新規発症数および腎生検数の推計を試みた。その結果、2014年度の全腎生検、一次性ネフローゼ症候群、難治性ネフローゼ症候群はそれぞれ20,000～22,000件、4,900～5,400例、800～900例と推計されている。2007年度からのアンケートから同様の推計をまとめたものを表2^{a)}に示す。本調査からはわが国における年腎生検数は

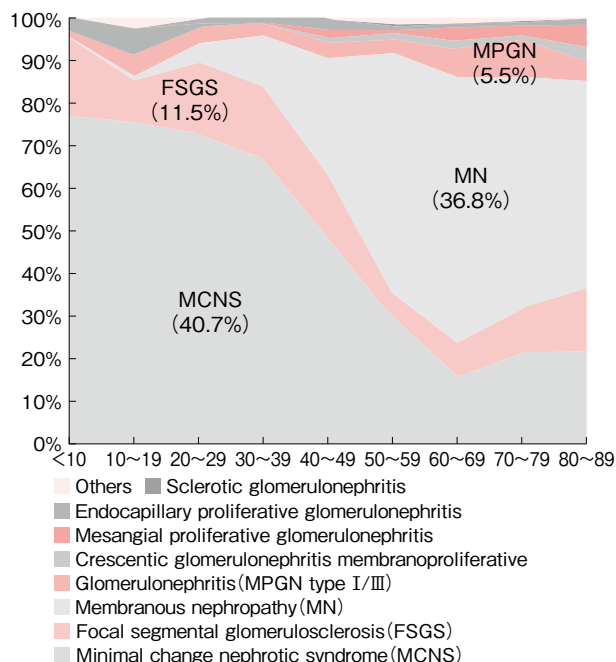


図2 2007～2010年度にJ-RBRに登録された一次性ネフローゼ症候群1,203例の年齢別原疾患の割合(IgA腎症を除く)²⁾

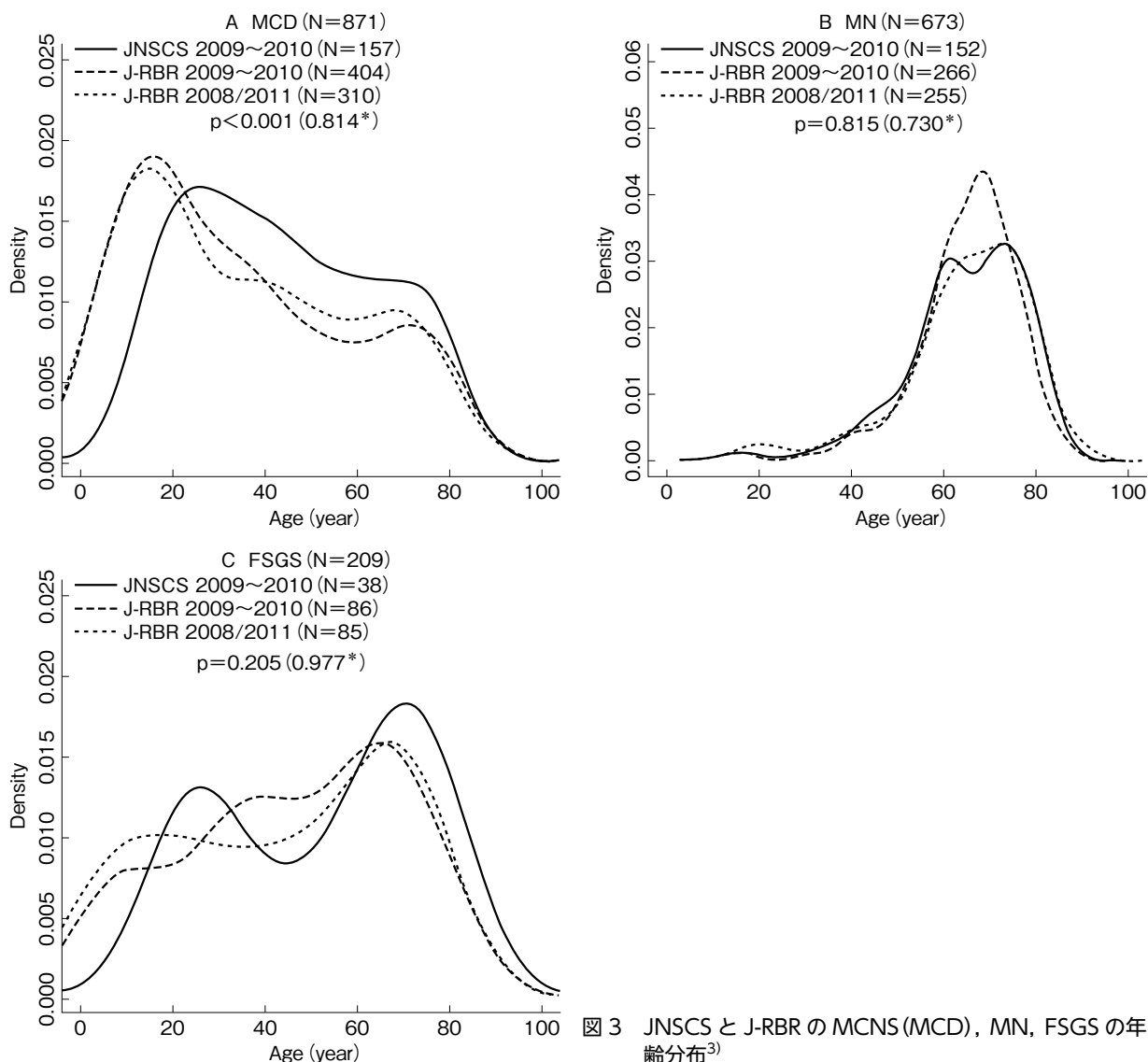


図3 JNSCSとJ-RBRのMCNS(MCD), MN, FSGSの年齢分布³⁾

20,000件前後、一次性ネフローゼ症候群5,000件前後で、うち難治性ネフローゼ症候群が800~1,000件程度と考えられる^{a)}。

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

であった。このデータからは1年間ネフローゼ新規診断登録数は約3,600件で、主病態であったものが2,700件であると推定された^{b)}。

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

2) 年齢別の割合

2007~2010年にJ-RBRに登録されたネフローゼ症候群2,066例のうち、一次性ネフローゼ症候群は1,203例(59%)であり(図1)、MCNS(42%)、膜性腎症(membranous nephropathy: MN)(37%)、巣状分

節性糸球体硬化症(FSGS)(11%)が90%を占める²⁾。これらの疾患の割合は年齢によって大きく異なり、若年層ではMCNSが70%強、FSGSが10%強を占めるが、高齢者層ではMNが約50~60%、MCNSが20%前後、FSGSが10%弱を占める(図2)。膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は年齢にかかわらず10%弱を占めている。2009~2010年に日本ネフローゼ症候群コホート研究(Japan nephrotic syndrome cohort study: JNSCS)登録された一次性MCNS, MN, FSGSの年齢および2008~2011年にJ-RBRに登録された一次性MCNS, MN, FSGSの年齢分布を図3に示す³⁾。MCNSは若年層に多く、年齢が上昇するにつれて減少する。MNは40歳未満では稀であり、60~70歳台にピークが存在する。FSGSは、若年層から高齢者層にかけて緩やかな上昇傾向を示

す。

◆ 参考にした二次資料

- a. 旭 浩一. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」分担研究報告書疾患登録・調査研究分科会 「重点疾患2014年度新規受療患者数調査ならびに経年的推移の検討」
- b. 渡辺 毅. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)「難治性腎疾患に関する調査研究」分担研究報告書疫学・疾患登録分科会 「全国疫学アンケートとDPCデータベースを利用した患者数調査」

◆ 引用文献

1. McGrogan A, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 414-30.
2. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.
3. Yamamoto R, et al. Clin Exp Nephrol 2018; 22: 1266-80.

要 約

微小変化型ネフローゼ症候群は90%以上が初期治療で寛解に至るが、年齢や既存の腎障害の存在、急性腎障害の合併は寛解に影響を与える可能性がある。ステロイド減量による再発率も高頻度であり、寛解までの時間や年齢が再発に関連する因子として報告されている。巣状分節性糸球体硬化症は4.6年の観察期間で完全寛解が約70%と、微小変化型ネフローゼ症候群に比べて低い。再発率については十分なデータが存在しないが、移植腎での再発が多いことには注意が必要である。膜性腎症は巣状分節性糸球体硬化症と同等の寛解率であるが、一方で自然寛解の可能性もあることが指摘されている。わが国における原発性膜性腎症の再発率は25~33%程度である。

1) 微小変化型ネフローゼ症候群

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS or minimal change disease: MCD)は小児に好発し、副腎皮質ステロイドに対する反応性は良好であり、90%以上は初期治療で寛解に至る^{1~3)}。成人のMCNSでも寛解率に差はないが、50~60歳以上では若年者に比して寛解導入までの期間が遷延する^{3,4)}。日本腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR)からの報告でも、75歳以上では治療開始から完全寛解までの期間が75歳未満と比較し、有意に延長する(中央値: 75歳以上で22日、75歳未満で7日)ことが示されているが、治療開始後100日以上ではほぼ100%が完全寛解に至る⁵⁾。成人MCNS 157例を対象とした日本ネフローゼ症候群コホート研究(Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study: JNSCS)の報告(表3^{a,b)})では、平均4年程度の観察期間において、完全寛解は95%、不完全寛解I型が97%、不完全寛解II型は100%において得られている^{a)}。J-RBRにおける65歳以上の高齢者19例のデータでも、100%で完全寛解が得られている(表4)⁴⁾。

MCNSはこのように完全寛解率が高く、一次無効症例を認めた場合、腎生検診断時に巣状分節性糸球体硬化症(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⁶⁾。実際、MCNSでステロイド抵抗性を示す場合、再生検で巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)と診断されることも多い⁷⁾。このようにFSGSの混在を除外し、適切な薬剤介入を行えば無効率は5%未満であると推測される。

寛解に影響する因子として、上記に挙げた年齢(高齢で寛解が遅延)の他、既存の腎障害や急性腎障害(acute kidney injury: AKI)が報告されている。平成26年度進行性腎疾患に関する調査研究における、131例の成人MCNSを対象としたJNSCSの解析で、MCNSの1カ月以内の完全寛解率に、治療開始前の血清クレアチニン[1 mg/dL上昇ごとのハザード比: 0.30(95%信頼区間 0.16~0.56)]や発症後の血清クレアチニン上昇度(ΔCr 0.3~0.7 および 1.2~3.1 でハザード比はそれぞれ 0.54, 0.28)が関与していることが報告されている^{b)}。また、Komukaiらは腎生検により診断の確定したMCNS 53例において、37.7%にAKIが発症し、発症群では4週以内の完全寛解の調整後ハザード比は0.36(95%信頼区

表3 JNSCSにおける各病型別寛解率^{a,b)}

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

(二次資料 a, b より引用)

表4 J-RBRにおける高齢者(65歳以上)の各病型別寛解率⁴⁾

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

間 0.21-0.62)であった⁸⁾。

寛解導入を高めるための、迅速な積算投与量の確保と総投与量の減量を目的としたステロイドパルス療法や免疫抑制薬の併用に関しては、複数のシステマティックレビューにおいてその有用性は示されていない^{9,10)}。一方で、最近のわが国からの報告によれば、ステロイドパルス併用は経口ステロイド単独治療に比較し、早期完全寛解や初回再発リスク低減を有意にもたらした¹¹⁾。また、シクロスポリンをステロイドと併用することで初回再発に対する寛解再導入までの日数が有意に短縮されたという報告もある^{12,13)}。また、小児では高用量ミゾリピン1日1回投与療法が、ステロイド依存性ネフローゼ症候群に

おいてステロイド使用量の減量と再発率の低下をもたらしたとする少数例の報告もある¹³⁾。

MCNSは上記のように寛解率も高いが、再発率も30~70%と高頻度である^{1~3,14)}。再発予測因子として最も報告されているのは年齢であり、若年層ほど再発率が高い。15歳以上の日本人MCNS患者142例を対象にした後ろ向きコホート研究では、30歳未満の若年患者に比較して、45歳以上の中高年患者では再発率が低かった(vs. 30歳未満; 30~44歳, 多変量補正ハザード比 0.99 [0.50-1.96]; 45~59歳, 0.44 [0.21-0.91]; 60~83歳, 0.39 [0.20-0.74])³⁾。しかしながら、高齢者であっても生涯再発率が低いわけではなく、注意が必要である。上記のコホート研究では、45歳以上の中高年患者の治療開始後5年時の累積再発率は50%強であった³⁾。J-RBRに登録された65歳以上のMCNS患者の治療開始後から初回再発までの期間は、中央値で647日(95%信頼区間 466-828日)であり、累積再発率は77%と高率であった⁵⁾。

2) 巣状分節性糸球体硬化症

巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)は、MCNSと類似の発症様式・臨床像を呈するが、MCNSと比較してステロイド抵抗性の経過をたどることが多く、寛解率は低く、再発率や末期腎不全に至る率が高い。成人FSGS 38例を対象としたJNSCSの報告で、平均4.6年程度の観察期間において完全寛解は71.1%、不完全寛解 I 型が76.3%、不完全寛解 II 型は88.2%の症例において観察されており、ほぼ100%近い完全寛

解の得られる MCNS と比較し明らかに低いことが示されている^{a)}。日本国内 10 施設で診断された FSGS 201 例を対象にした後ろ向きコホート研究では、6 カ月時点の寛解率(尿蛋白<1.5 g/日かつ尿蛋白の減少率 \geq 40%)は病理組織亜型(Columbia 分類)によって大きく異なり、NOS(not otherwise specified) variant 45%, tip variant 71%, cellular variant 69%, collapsing variant 17%, perihilar variant 14%であった¹⁵⁾。

ステロイド療法の短期少量使用では寛解導入率が低いいため、海外では長期(16~24 週以上)で中等量から高用量(プレドニゾロンとして 0.5~2 mg/kgBW/日)のステロイド療法が提案されている¹⁶⁾。わが国での初期治療としては、経口プレドニゾロン 1 mg/kgBW/日(最大 60 mg/日)を 2~4 週程度継続することが提案されている。また、ステロイド薬内服単独での寛解導入率は高くはなく、成人のデータは不十分ながらステロイドパルス療法が有効である可能性があり^{17~19)}、ステロイド抵抗性の場合にはシクロスポリンを免疫抑制薬として追加することが提案されている^{20~22)}。さらに、治療抵抗例において LDL アフェレシス療法の有効性も示唆されている^{23~26)}。

原発性 FSGS の再発率は成人では十分なデータが存在しない。上記 J-RBR の解析では、高齢者(65 歳以上)での約 1~3 年の観察では、尿蛋白 1 g/日以上での再発は 0%と少ないようである⁵⁾。ただし、移植腎で頻回に再発することが知られており²⁷⁾、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。

3) 膜性腎症

膜性腎症(membranous nephropathy : MN)は高齢者ネフローゼ症候群で最も頻度が高く、さらに 40%近くが難治性ネフローゼ症候群を呈する。わが国の MN の治療反応性については、いくつかの報告がある^{28~30)}。なかでも 2000 年以前のデータとしては、Shiiki らによる 949 例の解析で 42.1%が完全寛解、不完全寛解 I 型・II 型はそれぞれ 24.6%, 17.1%

であった²⁹⁾。最近の疫学研究として、成人 MN 152 例を対象とした JNSCS の報告では、平均 4.2 年程度の観察期間において完全寛解は 67.8%, 不完全寛解 I 型が 75.0%, 不完全寛解 II 型は 86.5%と、ほぼ 100%近い完全寛解の得られる MCNS に比較し明らかに低く、FSGS と比較し、ほぼ同等であることが示されている^{a)}。また J-RBR における 29 例の高齢 MN 患者(65 歳以上)での完全寛解率、不完全寛解 I 型達成率は約 1~3 年の観察期間においてそれぞれ 55.2%, 62.1%と JNSCS に比較し、低い結果であった⁵⁾。一方で、Yamaguchi らは 171 例の一次性 MN 患者において、年齢による寛解率の差はなかったことを報告しており、寛解率の観点においては、高齢だからというだけで治療しない理由にはならない³¹⁾。

長期的には 30%が自然寛解するとされ^{30,32)}、MN の特徴の 1 つとして、自然寛解の可能性があることが挙げられる。前出の Shiiki らの報告では、ステロイドや免疫抑制薬を使用しない支持療法のみの場合でも 37.4%が完全寛解となっていることが示されており、治療合併症のリスクが高い患者の方針を検討するうえで注目し得る²⁹⁾。KDIGO のガイドラインでは、約半年の支持療法で寛解しない場合にステロイドや免疫抑制療法による治療を検討することが提唱されており、尿蛋白が 4 g/日以下の場合には、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 II 受容体拮抗薬(ARB)でも安全な治療が可能で、これを第一選択薬として推奨する意見もある³³⁾。一方で、Yamaguchi らは完全寛解促進因子としての早期ステロイド(±シクロスポリン)使用を報告している³⁴⁾。支持療法のみで経過をみるべきかは、ネフローゼ症候群の程度や治療による有害事象リスクなどを勘案して個別に決めることが望ましい。

MN の寛解導入率を高める意味で、わが国ではステロイド薬以外にシクロスポリンやミゾリピンなどの免疫抑制薬も寛解に対して有効性があると報告されている^{13,35)}。Eriguchi らは 103 例の一次性 MN 患者に対する低用量シクロホスファミドをステロイドに併用した治療によって、約 8.5 年の観察期間で 87.4%に不完全寛解 I 型、75.7%に完全寛解が認められたとし、既存の報告よりも良好な成績を報告している³⁶⁾。本ガイドラインで行った systematic

reviewにおいても、ミゾリビンの有効性が示唆されているが、わずか2研究に基づいた結果であり、今後さらなる評価が必要である(IV. 治療参照)。

一次性MNの再発率は海外では24~60%程度^{13,37)}、わが国では25~33%と報告されている^{36,38)}。Kitajimaらは3年以上観察された146例の一次性MN患者において、105名(72%)に完全寛解あるいは不完全寛解I型が得られ、このうちの26例(25%)に再発を認めたとしている。再発患者では治療による完全寛解あるいは不完全寛解I型の達成率は42%で、初回治療による寛解率よりも低いことが示されている³⁸⁾。一方で前出の低用量シクロホスファミド併用療法の場合、103例中22例に1回、6例に2回、2例に3回の再発を認めているが、再発後の治療により1年で80%、2年で95%に寛解が得られたとしている³⁶⁾。また、高齢者(65歳以上)ではJ-RBR研究の解析において、不完全寛解I型あるいは完全寛解が18例中2例と再発率は低い可能性が示されている⁵⁾。

4) 膜性増殖性糸球体腎炎

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)は稀な疾患で、種々の免疫複合体疾患や感染症に続発することが多い。一次性MPGNは30歳代までの小児・若年層にほぼ限られ、それ以降の発症はほとんどが続発性であるとされている^{33,39,40)}。

本疾患の寛解率に関しては十分なエビデンスはない。過去の報告には二次性MPGNが混在しており、全体としての寛解率を論じることは難しく⁴¹⁾、移植腎にて27~65%の再発の報告がある¹⁷⁾程度である。

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

にて検索した。今回の改訂では、2019年11月までの期間をPubMedおよびハンドサーチで追加検索した。

◆ 参考にした二次資料

- a. 猪阪善隆, 他. 平成27年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ (山本陵平らによる解析)
- b. 丸山彰一, 他. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ (山本陵平らによる解析)
- c. 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.
- d. 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.
- e. 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.
- f. 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

1. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.
2. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-12.
3. Shinzawa M, et al. Clin Exp Nephrol 2013; 17: 839-47.
4. Tse KC, et al. Nephrol Dial Transpl 2003; 18: 1316-20.
5. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 496-505.
6. Muso E, et al. Kidney Int Suppl 1999; 56: 122-5.
7. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.
8. Komukai D, et al. Nephrology 2015; 21: 887-92.
9. Palmer SC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD001537.
10. Zhao L, et al. Intern Med 2015; 54: 2101-8.
11. Shinzawa M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 1040-8.
12. Eguchi A, et al. Nephrol Dial Transpl 2010; 25: 124-9.
13. Fujinaga S, et al. Pediatr Nephrol 2011; 26: 479-83.
14. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 903-20.
15. Tsuchimoto A, et al. Nephrol Dial Transplant; in press.
16. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int Suppl 2012; 2: 1-274.
17. Kirpekar R, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1143-52.
18. Chang JW, et al. Pediatr Int 2007; 49: 349-54.
19. Peña A, et al. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1875-80.
20. Ponticelli C, et al. Kidney Int 1993; 43: 1377-84.
21. Cattran DC, et al. Kidney Int 1999; 56: 2220-6.
22. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD003233.
23. Tojo K, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1988; 30: 1153-60.
24. Hattori M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1121-30.
25. Muso E, et al. Clin Nephrol 2007; 67: 341-4.

26. Muso E, et al. *Nephron Extra* 2015 ; 5 : 58-66.
27. Ponticelli C, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2363-72.
28. 堺 秀人, 他. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-61.
29. Shiiki H, et al. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-7.
30. Kida H, et al. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 64-9.
31. Yamaguchi M, et al. *PLoS One* 2014 ; 9 : e110376.
32. Schieppati A, et al. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-9.
33. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1429-47.
34. Yamaguchi M, et al. *PLoS One* 2014 ; 9 : e100835.
35. Shibasaki T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-26.
36. Eriguchi M, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 3082-8.
37. Troyanov S, et al. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1199-205.
38. Kitajima S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 278-83.
39. Neary JJ, et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2052-7.
40. Smith RJ, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2447-56.
41. Little MA, et al. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 504-11.

要約

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

1) 腎予後

1. 微小変化型ネフローゼ症候群

JNSCSによる成人データでは、3~5年の経過において血清クレアチニン値の2倍化が1.9%、末期腎不全が1.3% (表5)であり^{ab)}、J-RBRでの高齢者データでは腎機能悪化は0%と少なくとも短期的には良好な腎予後が得られている(表6)¹⁾。しかし、より長期的予後に関してはわが国のデータは少なく、よくわかっていない。米国の51例に対する平均14年の観察では、3例に腎機能障害を認めたのみであった²⁾。一方で、中国からの報告では340例の10~20年の観察において32例(9%)が末期腎不全に進展したとしているが、多くは初期治療においてステロイド抵抗性であったとしており、微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)の診断自体に問題があった可能性がある³⁾。少なくともステロイド反応性が良好なものに関して、腎予後は良好としてよいと思われる。

2. 巣状分節性糸球体硬化症

Thomasらの巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)197例に対するステロイド単独療法では、23%が腎不全に陥り、透析が導入されている⁴⁾。わが国では昭和50年~平成5年に発症した成人FSGSの腎生存率(非透析導入率)

は10年で85.3%、15年で60.1%、20年で33.5%と報告されており、長期的な腎予後は不良である。JNSCSのデータでも約4~5年のやや短期の観察で、血清クレアチニン1.5倍化は13.2%、2倍化で7.9%、末期腎不全が2.6%と、予後はMCNSに比較し、明らかに悪い^{b)}。日本国内10施設で診断されたFSGS 201例を対象にした後ろ向きコホート研究では、血清クレアチニンの2倍化あるいは末期腎不全の5年、10年累積発症率は22%、38%であったが、病理組織亜型(Columbia分類)によって大きく異なった(Tip < NOS, Cellular, Perihilar < Collapsing)⁵⁾。

3. 膜性腎症

わが国における膜性腎症(membranous nephropathy: MN)1,000例超の調査結果によると、腎生存率は10年で90%、15年で80%、20年で60%であり、長期的な予後は必ずしも良好とはいえない⁶⁾。JNSCSにおける3~5年の短期予後でも、血清クレアチニンの1.5倍化、2倍化、末期腎不全進展率はそれぞれ15%、10%、2.5%とMCNSに比較して高い。

腎予後悪化の臨床的予測因子としては、男性(リスク比2.36)、高齢(60歳以上リスク比2.25)、既存の腎機能障害(血清クレアチニン1.5 mg/dL以上、リスク比2.78)が挙げられている⁶⁾。Yamaguchiらはより短期の観察ではあるが、年齢は完全寛解率に有意な差をもたらない(ただし、高齢者でやや腎機

表5 JNSCSにおける各病型の腎予後^{a,b)}

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

(文献 a, b より引用)

表6 J-RBRにおける高齢者(65歳以上)での各病型での腎予後

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

(文献1より引用)

能低下が速い傾向)が、喫煙が腎機能低下の有意なリスクであるとしている⁷⁾。100例超における低用量シクロホスファミドとステロイド薬の併用で、長期腎生存率(非透析導入)は10年ではほぼ100%、20年でも90%弱とかなり良好な成績が得られている⁸⁾。

4. 膜性増殖性糸球体腎炎

古い文献ではあるが、一次性、二次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⁹⁾。

2) 生命予後と死因

1995~2014年の死亡票を利用した調査の結果、2010年時点でのネフローゼ症候群による平均損失生存可能年数は(average years of life lost: AYLL)は、男性12.7年、女性13.9年であった¹⁰⁾。悪性新生物のAYLL(男性8.1年、女性10.2年)よりも大きく、ネフローゼ症候群が予後不良な疾患であることが報告されている。ネフローゼ症候群患者においては、

蛋白尿の減少のみならず、生命予後の改善を目的とした治療を考慮する必要がある。

1. 微小変化型ネフローゼ症候群

MCNSの腎予後は悪くないが、生命予後に関しては必ずしも良好とはいえないデータがある。JNSCSによる成人データでは3~5年の経過において約6%が死亡しており、その50%強が感染症死であった(表7)^{a,b)}。また、J-RBRでの高齢者データでも、数年の経過で29例中2例が死亡し、1例は再発治療中の感染症死であった(表8)¹⁾。このように腎予後のよいMCNSにおいて、感染症が無視できない生命予後悪化因子であることは、治療を検討するうえで重要な課題であると認識できる。

2. 巣状分節性糸球体硬化症

FSGSの患者予後に関する長期的データはわが国からのものは少ない。5年までの短期データとしてはJNSCSによる解析で2.6%(38例中1例)の死亡、J-RBRによる高齢者での解析でも0%と患者予後は短期的には良好にみえる。しかし、同じアジアの台湾の長期成績では約10年で14.4%の死亡を認め、MNの17.2%と同等に高い死亡率であったと報告されている¹¹⁾。ニュージーランドからの報告でも、20年で約30%、40年で約60%とMCNSによる死亡率の約2倍の高率であり¹²⁾、長期の生命予後は良好とはいえないと考えられる。ただし、これらの報告では、死因の詳細は明らかとなっていない。

3. 膜性腎症

約3~5年の観察期間をもつJNSCSにおける死亡率は約8%と、MCNSやFSGSよりも高率である。また、MCNSと同様に感染症死が40%超を占めてい

表7 JNSCSにおける各病型別での死亡

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

表8 J-RBRにおける高齢者(65歳以上)での各病型別での死亡

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

(文献1より引用)

ること、悪性腫瘍死も40%とCKD患者の主たる死因である心血管死亡を凌駕した傾向であることは注目に値する(表7)^{a,b)}。J-RBRでは29例の高齢MN患者の死亡は数年の経過ではほとんど観察されていないが(表8)¹⁾、YamaguchiらによるMN患者171例の報告では約1~5年(中央値3年)の観察で、死亡率は65歳未満では1.1%にすぎないが、65~70歳で7.5%、70歳超で17.1%と高齢者の死亡率が高い¹³⁾。高齢者では死亡率が高くなるのは当然とも考えられるが、問題はその死因で、70歳超の死亡7例のうち6例が感染症死であり、MN自体あるいはその治療に関連する死亡であることが示唆される。

3) 合併症発生率

1. 総論

JNSCS^{a,b)}およびJ-RBR¹⁾からの合併症発生率をみると(表9, 10)、最も頻度の高いものが15~30%の発症を認める糖尿病である。ステロイドなどの治療

に関連していることが示唆されるが、その程度や持続などに関する情報は明らかでない。次に頻度として高いのが感染症であり、5年以内の観察において5~10%前後の発症率となっている。感染症は前述のように死因に直結する重要な合併症であり、また、腎予後自体のよいMCNSで高率であることから非常に重要な問題となる。悪性腫瘍の合併はMNで多いことが予測されるが、二次性を否定した一次性MNであるためか、有意な発症率の差はMCNSやFSGSと比較して認めず、5年以内の観察で5%以下の発症であった。血栓症や心・脳血管障害や消化性潰瘍は、一部は予防もされているためか、わが国では発症率がきわめて低いことが確認できる。

2. 感染症

難治性ネフローゼ症候群はそれ自体が細胞性免疫を低下させることも知られており、さらに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挙げられる。

2002年の難治性ネフローゼ症候群診療指針では、膜性腎症患者群において最終観察までに感染症を併発したのは1.9%、さらに感染症で死亡した症例は0.9%であり、必ずしも易感染性が顕著とはいえない¹⁴⁾。しかし前述のように、最近のJNSCSやJ-RBRのデータではMCNSやMNにおいて感染症のリスクは高く、しかも死因につながっているという点で無視できない問題である。Yamaguchiらは約1~5

表 9 JNSCS における各病型別合併症

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

(二次資料 a, b より引用)

表 10 J-RBR における高齢者(65 歳以上)の各病型別合併症

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

(文献 1 より引用)

年経過観察した 171 例の一次性 MN 患者において、感染症の合併が 65 歳未満、65~70 歳、70 歳超でそれぞれ 2.2%、7.5%、19.5% と高齢者で顕著であり、70 歳超が感染症合併の有意なリスク因子であることを報告している¹³⁾。本報告では 8 例中 6 例が死亡に至っており、JNSCS のデータと合わせ、感染症発症は死亡につながる重症な合併症との認識が重要である。

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

増加していた¹⁵⁾。

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

3. 心血管病

CKD は、心血管病のリスクとして広く認識されるに至っており、そのうちでも高度の蛋白尿が遷延する難治性ネフローゼ症候群患者は、合併する高血圧、脂質異常症および血栓易形成性からも、また、薬剤誘発性の高血圧、糖尿病からも心血管病発症のハイリスク群と考えられる。実際、142 例の非糖尿病性ネフローゼ症候群の成人患者を対象とした米国の過去起点コホート研究では、高血圧と喫煙による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¹⁶⁾。台湾のネフローゼ症候群 3,496 人と年齢・性別などマッチング抽出を行った一般住民 13,984 人を対象にした過去起点コホート研究では、ネフローゼ症候群患者の虚血性脳卒中のリスクが高いことが報告されている [多変量補正ハザード比 1.38 (95% 信頼区間 1.21-1.57)]¹⁷⁾。ただし、日本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¹⁴⁾, 絶対リスクが高いとはいえない。しかし、健常人と比べて心血管イベントが多いかどうかは、よくデザインされた比較研究で検証する必要がある。

小児ネフローゼ症候群における心血管病のリスクに関する研究が、海外で報告されているが、心血管病の発症を増加させるか否かは十分なエビデンスがない。小児ネフローゼ症候群は、動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度が、健常人に比べて高いことが海外の研究で報告されている^{18,19)}。小児再発性ネフローゼ症候群の既往歴を有する米国の成人 40 例を対象にした調査では、8%が 30 歳代前後で心筋梗塞を発症していた²⁰⁾。同年齢の健常人と割合が同程度と結論づけているが、直接の比較検討はなされておらず、なおかつ小規模の記述研究であるため、小児再発性ネフローゼ症候群の既往が心血管病の発症リスクを高めるかどうかについて、よくデザインされたコホート研究で検証する必要がある。

4. 血栓症

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

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

ネフローゼ症候群では、一般住民と比べて血栓塞栓症の頻度が高い実態が海外の研究で示されている。1979~2005 年にかけての入院患者を対象とした米国の研究では、ネフローゼ症候群の患者(約 93 万症例)は、非ネフローゼ症候群の患者(約 8 億 9000 万症例)に比べて、肺塞栓の有病割合が 1.39 倍高く、深部静脈血栓症の有病割合が 1.72 倍高かった²¹⁾。デ

ンマークの大規模なネステッド・ケースコントロール研究(ケースが 13 万例、コントロールが 64 万例)では、ネフローゼ症候群による静脈血栓症の発生率は 2.89 倍であった。特にネフローゼ症候群の診断から 90 日以内が 23.2 倍、90 日以上から 1 年以内が 6.9 倍と高かった²²⁾。

静脈血栓塞栓症・動脈血栓塞栓症の発症に関する記述データとリスク因子が複数の研究から報告されている。オランダのネフローゼ症候群患者 298 例の過去起点コホート研究では、症候性の静脈血栓塞栓症と動脈血栓塞栓症の絶対リスクはそれぞれ 1 年当たり 1.02%と 1.48%であった²³⁾。特にフォローアップ開始から 6 カ月以内では、静脈血栓塞栓症と動脈血栓塞栓症の絶対リスクはそれぞれ 1 年当たり 9.85%と 5.52%であった。静脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は、尿蛋白量/血清アルブミン比であった。動脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は、性別、高血圧、糖尿病、喫煙歴、過去の既往、推算 GFR であった。米国の退役軍人 300 万人から抽出されたネフローゼ症候群 7,037 人を対象にした過去起点コホート研究では、深部静脈血栓症の発症率は 3.2/1,000 人年(95%信頼区間 2.7-3.7)であり、低アルブミン血症がリスク因子であった²⁴⁾。ルーマニアのネフローゼ症候群 256 例を対象にしたコホート研究では、静脈血栓塞栓症が 11%に発症し、発生率は 100 例年当たり 4.4 例であった。静脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は、血清アルブミン低値、尿蛋白高値、ATⅢ活性低値であった²⁵⁾。米国とカナダの 898 症例の膜性腎症(非ネフローゼ症候群も含む)を対象としたコホート研究では、静脈血栓塞栓症の発生割合は平均 79 カ月間で 7.2%であり、100 例年当たり 1.7 例であった²⁶⁾。静脈血栓塞栓症の発症に関連する因子は血清アルブミン低値であり、特に血清アルブミン 2.8 g/dL 以下の場合、2.8 g/dL より高い場合に比べて、発症が高かった(調整オッズ比 2.53)。英国の特発性膜性腎症 78 例の分析では、静脈血栓塞栓症が 19%に合併した。静脈血栓塞栓症に関連する因子は、血清アルブミンの低下と尿蛋白量の増加であった²⁷⁾。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²⁸⁾。従来の文献をレ

ビューした総説では、ネフローゼ症候群に合併する血栓塞栓症の頻度が、小児で2.8%、成人で26.7%と報告している²⁹⁾。静脈血栓塞栓症の頻度は、ネフローゼ症候群の原因疾患によって異なる。先述の総説では、腎静脈血栓症の頻度が、膜性腎症で37%、膜性増殖性腎炎で26.2%、微小変化型ネフローゼ症候群で24.1%、巣状分節性糸球体硬化症で18.8%とまとめている^{29,30)}。

症状の有無を問わず、画像検査でスクリーニングした場合の静脈血栓塞栓症の有病割合は高い。中国のネフローゼ症候群512例(小児80例を含む)を対象に肺動脈造影CTと腎静脈造影CTの両者でスクリーニングした研究では、肺塞栓または腎静脈血栓は35%に認められ、成人の38%と小児の19%を占めた³¹⁾。肺塞栓と腎静脈血栓の合併が85例(17%)であった。有症状の肺塞栓または腎静脈血栓の割合は25例(4.9%)であった。原疾患の別でみると、肺塞栓または腎静脈塞栓の割合は、膜性腎症の48%、アミロイドーシスの36%、全身性エリテマトーデスの22%、微小変化型ネフローゼ症候群の18%、IgA腎症の16%、巣状分節性糸球体硬化症の14%にみられた。

中国のネフローゼ症候群312例を対象に肺血流シンチグラムでスクリーニングした研究では、20.8%に肺血栓塞栓を認めた。多変量解析の結果、肺塞栓血栓と関連したのはDダイマーの高値であり、蛋白尿は関連性が認められなかった³²⁾。これらの報告から、無症状のために診断されない肺血栓塞栓症や腎静脈血栓症が相当数存在する可能性がある。

5. 悪性腫瘍

以前より、ネフローゼ症候群に悪性腫瘍が合併しやすいと報告されてきた。報告対象の腎疾患は特に膜性腎症が多く、2014年には膜性腎症における悪性腫瘍の発生を分析したシステマティックレビュー・メタ解析研究が発表された。この研究によると、欧米からの6つの研究(n=785)を統合した場合の悪性腫瘍の発生割合が10.0%(95%CI 6.1-14.6%)であり、悪性腫瘍のなかで最多であったのは肺癌で、続いて多い腫瘍は前立腺癌・血液系腫瘍・大腸癌・乳癌・胃癌/食道癌であった³³⁾。

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³⁴⁾。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¹⁴⁾。また2012年J-RBRにおける膜性腎症の集計データ(平均年齢62.2±14.3歳)が報告され、悪性腫瘍に関連した膜性腎症は813症例のうち8例(1.0%)で、固形癌は前立腺癌と膀胱癌の2例のみであった³⁵⁾。アンケートやJ-RBRでも症例のエントリーに選択バイアスが存在する可能性があるが、上記の中国からの報告も併せ、アジア人の膜性腎症患者における悪性腫瘍の合併率は欧米人に比べて低い可能性がある。

膜性腎症以外のネフローゼ症候群における悪性腫瘍の合併では、よく知られている例は微小変化型ネフローゼ症候群と悪性リンパ腫の合併であるが、悪性リンパ腫以外の悪性腫瘍の合併に関する症例報告も数多く存在する。ネフローゼ症候群88症例(膜性腎症20症例を含む)を対象に13年間のフォローアップを行った症例集積研究では、悪性腫瘍の発症が8症例(9.1%)であった。悪性腫瘍の診断時期は、8例のうち6例がネフローゼ症候群の診断前であり、残り2例はネフローゼ症候群の診断後であった³⁶⁾。また、1980~2010年に診断されたネフローゼ症候群4,293例を対象に含めたデンマークのコホート研究では、中央値5.7年の観察期間中に338症例で悪性腫瘍が診断され(5年の累積発生割合で4.7%)、一般人口と比較して診断が1.73倍多かったことを報告している³⁷⁾。またこの研究では、悪性腫瘍を発症した場合、ネフローゼ症候群の合併例では非合併例と比較して死亡率が1.20倍高い(95%信頼区間1.02-1.42)ことを報告している。

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

6. 急性腎不全

難治性ネフローゼ症候群に特化した急性腎不全(ARF)の合併頻度に関する報告は見当たらなかった。一方、微小変化型ネフローゼ症候群では単施設

における記述研究がある³⁸⁾。微小変化型ネフローゼ症候群 99 例の診断時に、17 例(17%)が ARF を合併していた。経過中を含めると、24 例が ARF に至った。ARF を呈した群は、そうでない群と比して高齢・男性・高血圧・低アルブミン血症があり、尿蛋白量が多い傾向にあり、最終フォローアップ時の血清クレアチニン値が高値であった。また特発性ネフローゼ症候群 277 例の検討では、95 例(34%)が急性腎障害(AKI, RIFLE 分類で定義)を発症していた³⁹⁾。なお、AKI の発症例のうち腎生検が行われた 32 例の組織型は、微小変化型ネフローゼ症候群が 16 例、IgA 腎症が 5 例、軽度のメサンギウム増殖が 1 例であった。AKI のリスク因子として、低アルブミン血症・高齢・男性が挙げられた。これらの研究から、ネフローゼ症候群における ARF 発症の主要な機序は、低アルブミン血症による有効循環血漿量の低下と想定される。特に高齢者では、基礎となる血管病変が背景にあるために腎循環不全に陥りやすく、腎前性 ARF の発症や腎性 ARF への移行が起りやすいと考えられる。

一方、小児のネフローゼ症候群では、北米の 17 施設での入院を対象とした研究がある。この研究では、AKI(RIFLE 分類で定義)は 58.6%にみられた。AKI 発症との関連因子は、感染症 [調整オッズ比 2.24 倍(95%信頼区間 1.37-3.65)]、腎毒性のある薬剤 [調整オッズ比 1.35(95%信頼区間 1.11-1.64)]、薬剤曝露期間 [調整オッズ比 1.10(95%信頼区間 1.05-1.15)]、薬剤曝露の強度(intensity) [調整オッズ比 1.34(95%信頼区間 1.09-1.65)] であった⁴⁰⁾。日本国内 388 施設における小児特発性ネフローゼ症候群 999 例を対象にした過去起点コホートでは、24%の症例において発症時に AKI が認められ、わが国においても AKI の合併率が高いことが報告されている⁴¹⁾。カルシニューリン阻害薬で治療中の小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 16 例(巣状分節性糸球体硬化症が 8 例、膜性増殖性腎炎が 4 例、IgM 腎症が 3 例、微小変化型ネフローゼ症候群が 1 例)の追跡研究では、AKI が 81.3%にみられた⁴²⁾。AKI の発生回数が多いほど、最終フォローアップ時の推算糸球体濾過量の低値と関連していた。このように、小児においても AKI の発症は稀ではなく、予防のため

に感染症の合併症や腎毒性のある薬剤に留意する必要がある。

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

◆ 文献検索

1. 心血管病：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, cardiovascular disease)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、前回改訂時に 2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。今回の改訂時には 2019 年 11 月までの期間を PubMed およびハンドサーチで検索した。
2. 感染症：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, infection)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、前回改訂時に 2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。今回の改訂時には 2019 年 11 月までの期間を PubMed およびハンドサーチで検索した。
3. 血栓症：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, thrombosis)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、前回改訂時に 2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。今回の改訂時には 2019 年 11 月までの期間を PubMed およびハンドサーチで検索した。
4. 悪性腫瘍：文献は PubMed(キーワード：nephrotic syndrome, neoplasm)で、2012 年 7 月までの期間で検索したものをベースとし、前回改訂時に 2015 年 7 月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。今回の改訂

時には2019年11月までの期間をPubMedおよびハンドサーチで検索した。

5. 急性腎不全：文献はPubMed(キーワード：nephrotic syndrome, acute kidney failure, acute kidney injury)で、2012年7月までの期間で検索したものをベースとし、前回改訂時に2015年7月までの期間を日本図書協会およびハンドサーチにて検索した。今回の改訂時には2019年11月までの期間をPubMedおよびハンドサーチで検索した。

◆ 参考にした二次資料

- a. 丸山彰一, 他. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ(山本陵平らによる解析)
- b. 猪阪善隆, 他. 平成27年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性腎疾患に関する調査研究」ネフローゼ症候群ワーキンググループ(山本陵平らによる解析)
- c. 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.
- d. 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. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 496-505.
2. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transpl 1996; 11: 2192-201.
3. Szeto C-C, et al. Am J Kidney Dis 2015; 65: 710-8.
4. Thomas DB, et al. Kidney Int 2006; 69: 920-6.
5. Tsuchimoto A, et al. Nephrol Dial Transplant 2019; in press: 1-9.
6. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.
7. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014; 9: e100835.

8. Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3082-8.
9. Cameron JS, et al. Am J Med 1983; 74: 175-92.
10. Wakasugi M, et al. Clin Exp Nephrol 2018; 22: 55-60.
11. Chou YH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 1401-8.
12. Chembo CL, et al. Nephrology 2015; 20: 899-907.
13. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014; 9: e110376.
14. 堺 秀人, 他. 日腎会誌 2002; 44: 751-61.
15. Ogi M, et al. Am J Kidney Dis 1994; 24: 427-36.
16. Ordoñez JD, et al. Kidney Int 1993; 44: 638-42.
17. Huang J-A, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019; 28: 104322.
18. Candan C, et al. Pediatr Nephrol 2014; 29: 95-102.
19. Hooman N, et al. Nephrologia 2013; 33: 650-6.
20. Lechner BL, et al. Pediatr Nephrol 2004; 19: 744-8.
21. Kayali F, et al. Am J Med 2008; 121: 226-30.
22. Christiansen CF, et al. J Thromb Haemost 2014; 12: 1449-54.
23. Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008; 117: 224-30.
24. Gyamlani G, et al. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 157-64.
25. Ismail G, et al. Int Urol Nephrol 2014; 46: 787-92.
26. Lionaki S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 43-51.
27. Kumar S, et al. BMC Nephrol 2012; 13: 107.
28. Kerlin BA, et al. J Pediatr 2009; 155: 105-10, 110.e1.
29. Kerlin BA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 513-20.
30. Singhal R, et al. Thromb Res 2006; 118: 397-407.
31. Zhang LJ, et al. Radiology 2014; 273: 897-906.
32. Yang Y, et al. Am J Med Sci 2014; 348: 394-8.
33. Leeaphorn N, et al. Am J Nephrol 2014; 40: 29-35.
34. Zeng CH, et al. Am J Kidney Dis 2008; 52: 691-8.
35. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.
36. Lund L, et al. J Intern Med 1989; 226: 201-3.
37. Christiansen CF, et al. Am J Med 2014; 127: 871-7.e1.
38. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.
39. Chen T, et al. Ren Fail 2011; 33: 144-9.
40. Rheault MN, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 2110-8.
41. Sato M, et al. Nephrol Dial Transplant; in press.
42. Beins NT, et al. Front Pediatr 2015; 3: 1-5.

はじめに(必ずお読み下さい)

今回のガイドラインにおいては、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症の3疾患のそれぞれについて、1)治療アルゴリズム と、2)治療に関するCQ の項目がある。

本ガイドラインの前文にも述べたが、CQに対する推奨はMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠した厳格なシステマティック・レビュー・エビデンス総体評価によって決定されたものである。しかし、多くのエビデンスが外国のものであり、その推奨に厳格に従った治療のみで診療を行うことは日本の実地臨床には合わないという現実的な問題があり、治療アルゴリズムはCQでの推奨を根拠のひとつにしつつも、実地臨床に合わせた(必ずしもエビデンスに依拠していない)現実的対応を考えたものとなっていることに注意されたい。

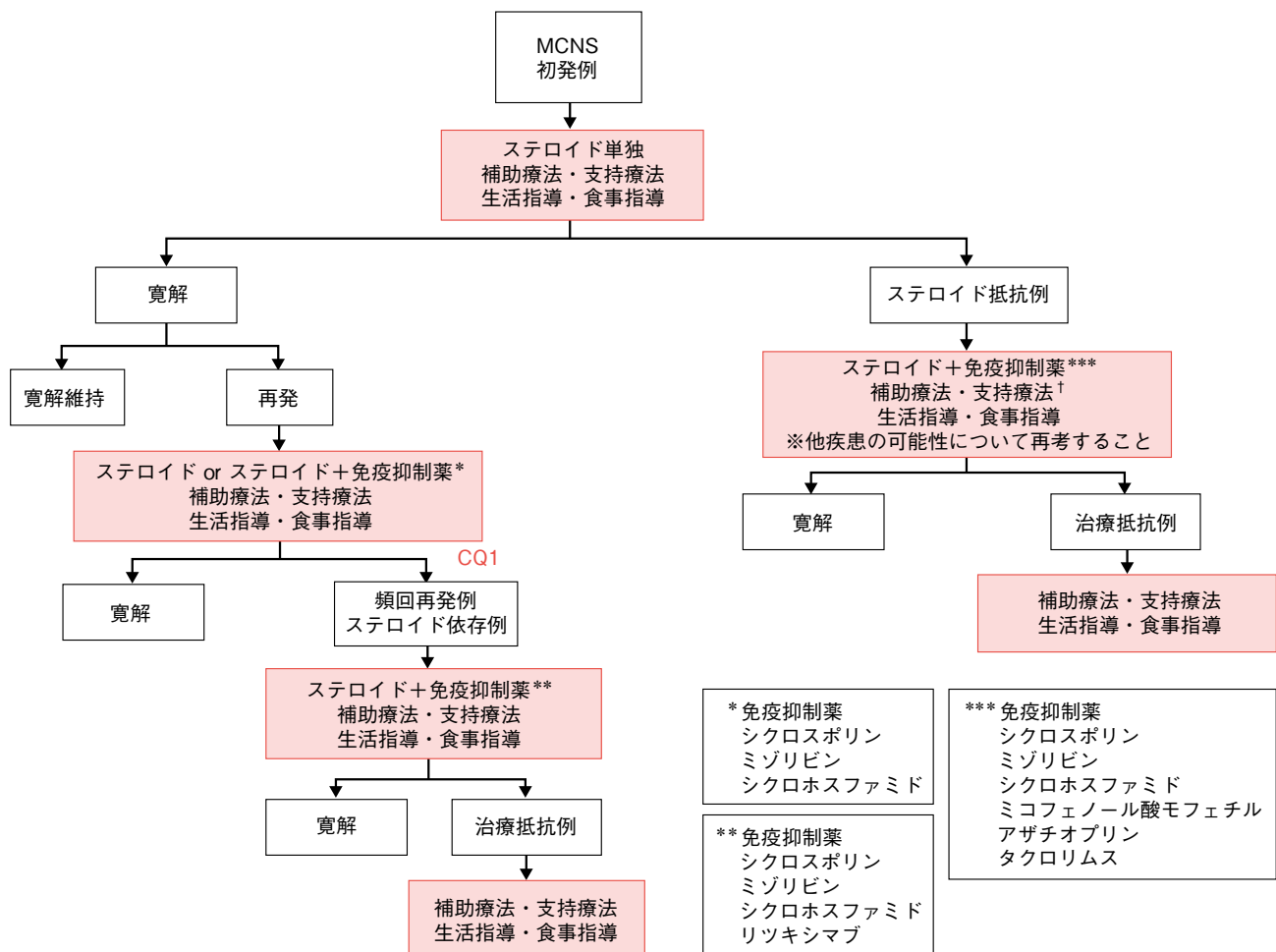
治療アルゴリズム

1) 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)の治療(図1)

1. 初期治療

初期治療量としてプレドニゾロン 0.8~1 mg/kgBW/日(最大 60 mg)相当で開始し, 寛解後1~2週間持続して使用する. したがって初期量を2~4週

程度持続する. その後2~4週ごとに5~10 mgずつ漸減する. 5~10 mg/日に達したら, 少なくとも半年以上は継続したのちに, 1年程度を目処に漸減・中止するが, 維持療法期間に関してはステロイドの反応性や副作用等を勘案のうえで症例に応じて判断する. MCNSでは初回の経口ステロイド療法により高い寛解率が得られる. MCNS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、積極的に考慮する。体液量過剰が高度で腸管浮腫により経口ステロイドの吸収障害が予測される症例では、ステロイドの経静脈的投与やステロイドパルス療法を考慮してもよい。寛解率や再発率の点からステロイドパルス療法が有効であるかは明らかではない。また、隔日投与は副作用軽減のうえで有効である可能性がある。

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。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かは、意見が分かれている。

MCNSの再発例において、ネフローゼ症候群の寛解と再発予防、腎機能低下抑制の点から、ステロイドに加えシクロスポリンの併用を提案する(CQ2)。シクロスポリンは1.5~3.0 mg/kgBW/日で開始し、トランプ値を測定しながら投与量を調節するが、近年は1日1回食前投与を行い、C2レベルなどにより管理する方法も提案されている。シクロスポリンについては長期的な腎毒性も懸念されるため、血中濃度モニタリングが必要である(本章「4. 薬剤の作用機序と副作用」の項参照)。症例によってはシクロスポリン以外の免疫抑制薬(シクロホスファミド50~100 mg/日、またはミゾリビン150 mg/日)の追加投与を考慮してもよい。

高齢者ネフローゼ症候群に対するステロイドを含む免疫抑制治療では、感染症や糖尿病発症のリスクが高く、副作用の発現に十分に注意して使用する。

3. 頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗例

成人のMCNSで頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群を示す症例に対して、免疫抑制薬(シクロスポリン1.5~3.0 mg/kgBW/日、またはシクロホスファミド50~100 mg/日、またはミゾリビン150 mg/日)の追加投与あるいは変更を考慮する(本章「4. 薬剤の作用機序と副作用」の項参照)。ミゾリビンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが、成人の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群において尿蛋白減少に有効か明らかではない。しかし症例により使用

を考慮してよい。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を考慮する。

ステロイド単独もしくは免疫抑制薬(シクロスポリン、またはシクロホスファミド、またはミゾリビン)の併用によっても頻回再発型およびステロイド依存性を示すMCNSには、リツキシマブの投与を考慮する。リツキシマブの添付文書には「難治性のネフローゼ症候群に用いる場合は、小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤等)では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているが、近年、ランダム化比較試験(RCT)ではないものの、成人患者における有効性・安全性を示唆する複数の観察研究が報告されている^{1~5)}。また、通常の保険適用範囲の治療薬を使用してもステロイド抵抗性を示す症例やステロイドの減量に伴い頻回に再発をきたす症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、タクロリムスの使用についても考慮されるが、これらの薬剤のエビデンスは少なく効果も明らかではないため、少なくとも免疫抑制薬のなかでの第一選択薬とはならない。

◆ 参考文献(CQに関わる文献は、CQの項参照)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班。2017. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017. 東京医学社

◆ 引用文献

1. Hoxha E, et al. Clin Nephrol 2011 ; 76 : 151-8.
2. Munyentwali H, et al. Kidney Int 2013 ; 83 : 511-6.
3. Takei T, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 1225-32.
4. Iwabuchi Y, et al. Medicine (Baltimore) 2014 ; 93 : e300.
5. Ruggenenti P, et al. J Am Soc Nephrol 2014 ; 25 : 850-63.

2) 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の治療 (図 2)

1. 初期治療

ネフローゼ症候群を呈する FSGS に対する初期治療として、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。FSGS に対して、経口ステロイド療法は 20~50% 台の寛解導入率を示す。よって第一選択薬として使用することは妥当と考えられる。全身性浮腫などによりステロイドの腸管吸収が悪いことが想定される症例では、ステロイドの経静脈的投与を考慮してもよい。ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用軽減のうえで有効性があるかは明らかではない。寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが FSGS での観察研究では、平均 6 カ月間続けられている。

2. 再発例

ステロイド反応性の成人 FSGS における再発例の治療についてのエビデンスは乏しく、MCNS の再発例に対する治療に準じる。ネフローゼ症候群の寛解と再発予防、腎機能低下抑制の点から、ステロイドに加えシクロスポリンを併用する。シクロスポリンは 1.5~3.0 mg/kgBW/日で開始し、トラフ値を測定しながら投与量を調節するが、近年は 1 日 1 回食前投与を行い、C2 レベルなどにより管理する方法も提案されている (本章「4. 薬剤の作用機序と副作用」の項参照)。症例によってはシクロスポリン以外の免疫抑制薬 (シクロホスファミド 50~100 mg/日、またはミゾリビン 150 mg/日) の追加投与を考慮してもよい。

3. 頻回再発例、ステロイド依存例

ステロイド反応性の成人 FSGS における頻回再発、ステロイド依存性を示す例に対する治療についてのエビデンスは乏しく、頻回再発、ステロイド依存性を示す MCNS に対する治療に準じる。ステロイドと免疫抑制薬 (シクロスポリン、またはシクロホスファミド、またはミゾリビン) の併用によっても頻回再発型およびステロイド依存性を示す FSGS に

は、リツキシマブの投与を考慮してもよい。

4. 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ステロイドに加え、免疫抑制薬 (シクロスポリン、またはシクロホスファミド、またはミゾリビン、またはミコフェノール酸モフェチル) を併用する。シクロスポリンは 3.0 mg/kgBW/日程度から併用を開始し、トラフ値を測定しながら投与量を調節するが、近年は 1 日 1 回食前投与を行い、C2 レベルなどにより管理する方法も提案されている (本章「4. 薬剤の作用機序と副作用」の項参照)。ステロイド抵抗性の FSGS に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、寛解導入に有効であり、腎死を抑制する効果が報告されている。ただし、シクロスポリンの長期使用においては副作用に注意する必要がある (CQ 3)。また、ミコフェノール酸モフェチルおよび高用量デキサメタゾン併用することは寛解導入に有効である。しかし、ミコフェノール酸モフェチルは FSGS に対して保険適用がない (CQ 3)。尿蛋白減少に対して、シクロスポリン以上の効果がミゾリビン、シクロホスファミド、アザチオプリン、クロラムブシル (薬価基準未収載) にあるか否か明らかではない。

わが国では薬剤抵抗性ネフローゼ症候群を呈する FSGS で脂質異常症 (血清コレステロール値が 250 mg/dL 以下に下がらない場合) を認める症例に対して、3 カ月間 12 回の血漿交換療法 [LDL アフェレシス、単純血漿交換 (PE)、二重濾過血漿交換 (DFPP)] の施行が保険で認められている。ステロイド抵抗性 FSGS における LDL アフェレシスの有用性を評価した RCT は存在しないが、寛解導入に有効であるとの観察研究が報告されている^{1,2)}。また、米国アフェレシス学会の 2019 年のガイドラインでは、移植後再発性およびステロイド抵抗性 FSGS は、LDL アフェレシスが第二選択として適用される疾患 (カテゴリー II) とされており、米国食品医薬品局 (FDA) 認証 (2018 年) のもと、前述の標準治療の次または併用で施行するとしている³⁾。

これらの治療によっても治療抵抗性である場合、補助療法・支持療法 (利尿薬・ACE 阻害薬・ARB・

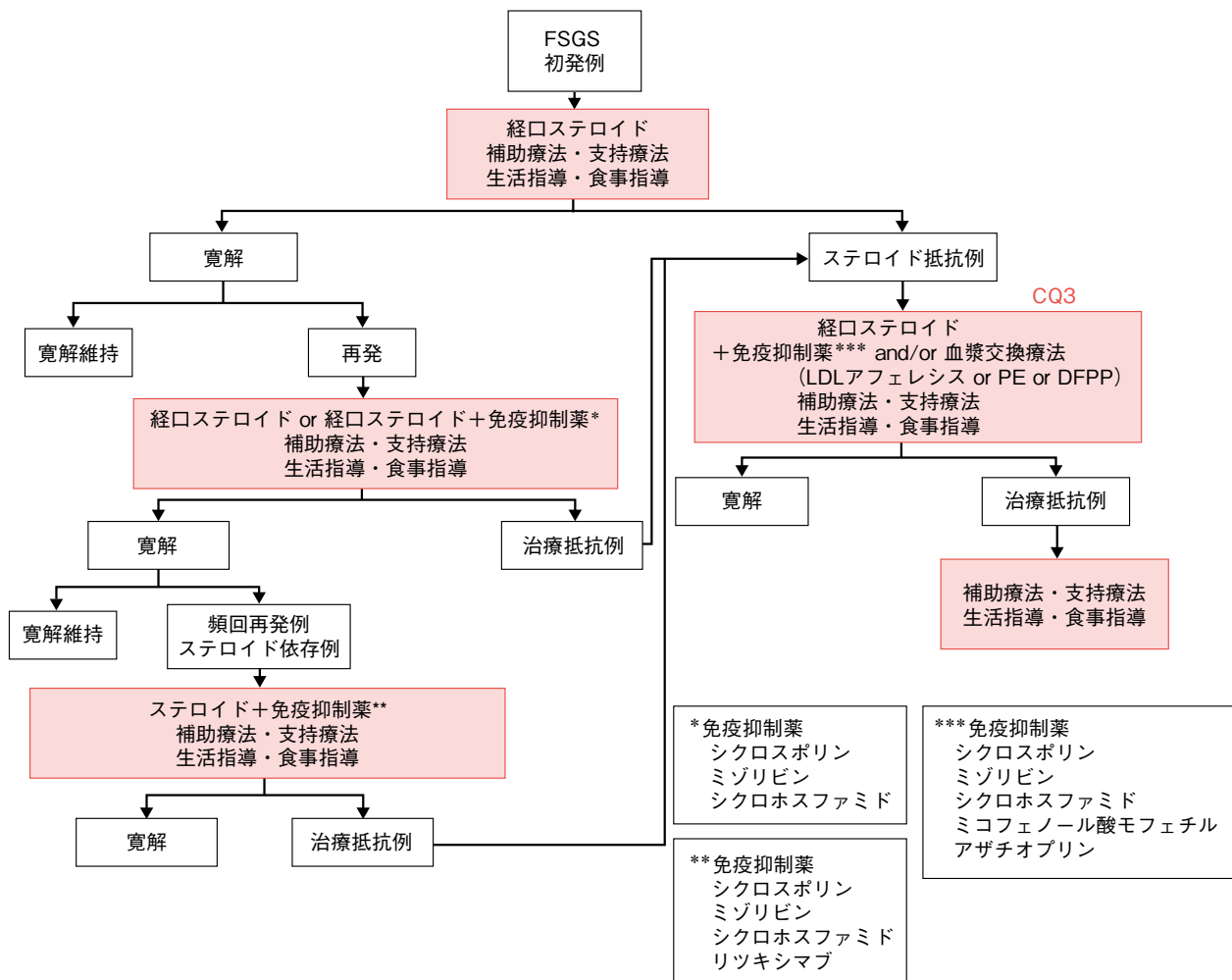


図2 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の治療アルゴリズム

本アルゴリズムは、治療に関する CQ に対する推奨を除いては、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017」に準拠して作成した。また、本アルゴリズムはネフローゼ症候群を呈する一次性 FSGS に対するものであり、ネフローゼ症候群を呈さない FSGS についてはこの限りではない。

抗血小板薬を含む非免疫抑制療法)・生活指導・食事療法などの保存的療法の継続を行う。もしくは腎不全に至った場合は腎代替療法を選択する。

また、ステロイド抵抗性 FSGS の発症機序としてポドサイト関連遺伝子の異常がみられる例もみられ、これらの症例では免疫抑制治療に抵抗性となることから遺伝学的検査の実施も考慮される(第Ⅱ章診断「4. 遺伝学的検査」の項参照)。

高齢者ネフローゼ症候群に対するステロイドを含む免疫抑制治療では感染症や糖尿病発症のリスクが高く、既存・潜在性の感染症の有無や副作用の発現に十分に注意して使用する。また、シクロスポリンについては長期的な腎毒性も懸念されるため、血中

濃度モニタリングが必要である(本章「4. 薬剤の作用機序と副作用」の項参照)。

◆ 参考文献(CQ に関わる文献は、CQ の項参照)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班. 2017. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017. 東京医学社

◆ 引用文献

1. Muso E, et al. Nephron Extra 2015 ; 5 : 58-66.
2. Muso E, et al. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 379-86.
3. Padmanabhan A, et al. J Clin Apher 2019 ; 34 : 171-354.

3) 膜性腎症の治療(図3)

1. 初期治療

従来、わが国の治療指針ではネフローゼ型膜性腎症の初期治療として経口プレドニゾロン(PSL)0.6~0.8 mg/kgBW/日を4週間投与し、ステロイド抵抗性の場合に免疫抑制療法を併用することが推奨されてきた。しかし、エビデンスに乏しいため、本アルゴリズムでは図3に示すように、①補助療法・支持療法(利尿薬・ACE阻害薬・ARB・抗血小板薬を含む非免疫抑制療法)・生活指導(禁煙や体重管理)・減塩などの食事療法などの保存的療法、もしくは①に加えて②ステロイド単独療法、③ステロイドと免疫抑制薬の併用療法を横並びとし、どの治療から開始してもよいとした。

保存的療法にて完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1g/日未満)に到達した場合、保存的療法を継続する。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保存的療法(補助療法・支持療法・生活指導・食事療法)は、一部の症例に対しては尿蛋白減少効果を得ることができる。しかし、高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く、注意が必要である。

保存的療法にて6カ月程度治療しても完全寛解あるいは不完全寛解I型に至らない場合、ステロイド単独療法もしくはステロイド+免疫抑制療法への変更を考慮する。ネフローゼ型膜性腎症に対するステロイド単独治療は支持療法群と比較して、文献的には寛解(完全寛解・不完全寛解)に関して優れているとはいえない(CQ4)。しかし、日本人を対象とした後ろ向き観察研究では0.8~1.0 mg/kg/日のステロイド単独治療は支持療法と比較して有効であるとする報告もある¹⁾。

ステロイド+免疫抑制療法に関して、保険適用のある免疫抑制薬のなかではシクロホスファミド・ミゾリビン・ACTHに支持療法群と比較して寛解(完全寛解・不完全寛解)に関して優れているというエビデンスがあるが、わが国では副作用の懸念からシクロスポリンを第一選択とする場合が多い²⁾。ただし、保険診療上はシクロスポリン・シクロホスファミド・ミゾリビン・ACTHいずれも初回治療に使用

することは認められていないことに注意が必要である。

ネフローゼ型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支持療法と比較して、文献的には寛解(完全寛解・不完全寛解)に関して優れているとはいえない(CQ4)が、ステロイド抵抗性あるいは初回治療のネフローゼ型膜性腎症に対して、ステロイドとシクロスポリンの併用がステロイド単独に比べて尿蛋白減少に効果があるとする報告もある³⁾。各治療の副作用や、主治医の経験値も考慮したうえで、本アルゴリズムはステロイドとシクロスポリンの併用を行うことを否定するものではない。シクロスポリンを使用する場合は2.0~3.0 mg/kg/日を1日1回投与し、適宜血中濃度モニタリングを行う(本章「4. 薬剤の作用機序と副作用」の項参照)。

ネフローゼ型膜性腎症に対するステロイドとミゾリビン(150 mg/日)の併用は支持療法と比較して寛解(完全寛解・不完全寛解)を増やすことが報告されている(CQ4)。

ネフローゼ型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支持療法と比較して寛解(完全寛解・不完全寛解)を増やすことが報告されている(CQ4)。シクロホスファミドを投与する場合は50~100 mg/日の経口投与とし、累積総投与量は300 mg/kgまでとするなど、アルキル化薬は特に二次発癌を含む副作用の頻度が高いことに注意して使用する必要がある。

また、ステロイドを除く他剤が無効で、ステロイド療法が不適当な場合に限り、合成ACTH製剤(テトラコサクチド)の使用を検討する。

なお、ミゾリビン・シクロホスファミドは腎機能低下患者では減量の必要があり、シクロスポリンも腎不全患者にはより慎重な管理を要する。

膜性腎症に対する免疫抑制療法の維持期間に明確なエビデンスは存在しない。治療の維持期間に関しては治療への反応性や個々の症状・合併症に応じて判断する。特に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。ステロイド単独治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択

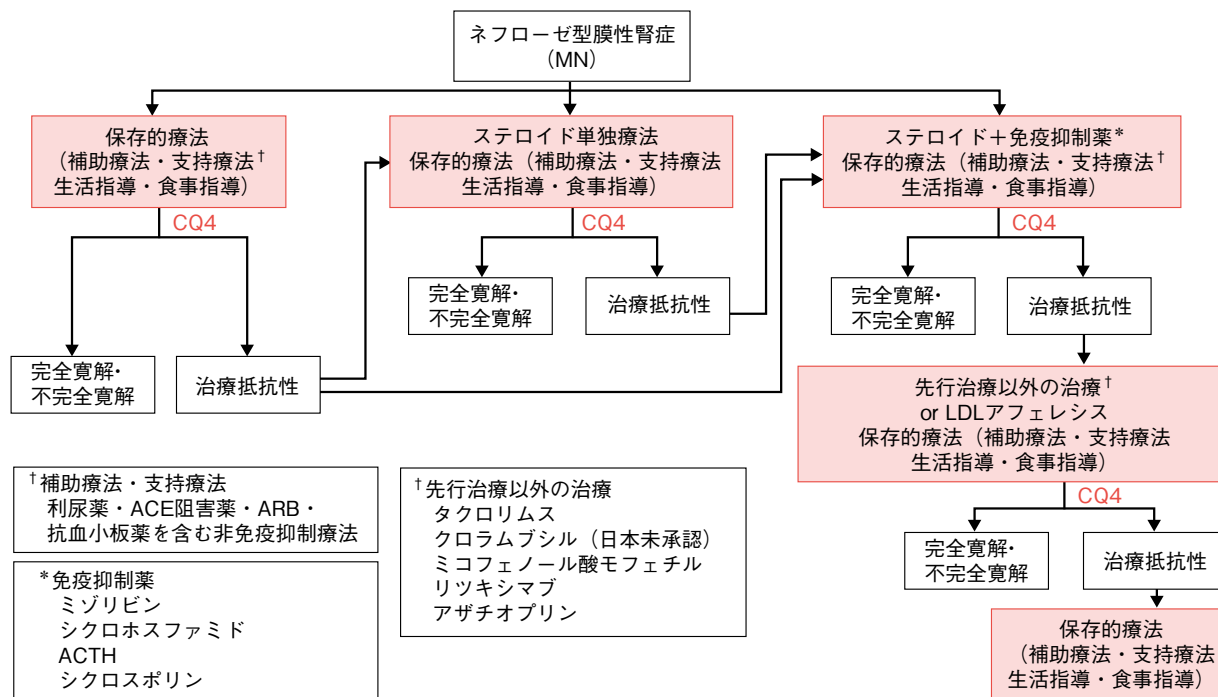


図3 膜性腎症(MN)の治療アルゴリズム

本アルゴリズムは、治療に関するCQに対する推奨を除いては、「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017」に準拠して作成した。また、本アルゴリズムはネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対するものである。ネフローゼ症候群を呈さない膜性腎症については保存的治療を中心に治療を行い、必要であれば免疫抑制療法を考慮する。

するかは、個々の患者の年齢、合併症などに応じて判断する。

2. 治療抵抗性

ステロイド単独治療を4週間行っても、完全寛解あるいは不完全寛解I型に至らない場合は、ステロイド抵抗性として免疫抑制薬の併用を考慮する。ステロイドといずれかの免疫抑制薬の併用により完全寛解あるいは不完全寛解I型に至らない場合は、別の免疫抑制薬への切り替えを考慮する。

保険適用外の治療であるタクロリムス・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・LDLアフェレシス療法は治療選択肢となる可能性はあるが、タクロリムスを除いて寛解に対する有効性を結論づけることは現時点ではできない(CQ4)。クロラムブシルは日本未承認である。

リツキシマブは成人発症の膜性腎症には保険適用外であるが、最近成人発症ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブの有効性が報告された⁴⁾。現時点での文献解析からは、成人発症ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブ治療は支持療法と比較し

て12カ月後の寛解に関して優れているとはいえない(CQ4)。リツキシマブは成人発症ネフローゼ型膜性腎症に対して有効である可能性があるが、現時点では限定的な報告しかない点には留意する必要がある。

免疫抑制薬の併用で完全寛解または不完全寛解に到達した場合、免疫抑制薬の継続または漸減を行う。これらの治療によっても治療抵抗性である場合、補助療法・支持療法・生活指導・食事療法などの保存的療法の継続を行う。もしくは腎不全に至った場合は、腎代替療法を選択する。

◆参考文献(CQに関わる文献は、CQの項参照)

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎疾患に関する調査研究班. 2017. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2017. 東京医学社

◆引用文献

1. Yamaguchi M, et al. PLoS One 2014; 9: e100835.
2. Niihata K, et al. Clin Exper Nephrol 2019; 23(11): 1288-97.
3. Cattran DC, et al. Kidney Int 1995; 47(4): 1130-5.
4. Fervenza FC, et al. N Engl J Med 2019; 381(1): 36-46.

1) 微小変化型ネフローゼ症候群

CQ 2 : 成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発患者において、推奨される治療は何か？

推奨グレード 2D 成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発患者において、ステロイドにシクロスポリンを併用することを提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

付帯事項：

- 1) シクロスポリン以外の免疫抑制薬、非免疫抑制薬についてはエビデンスがない。
- 2) 今回の提案は、非高齢者を想定しており、高齢者においてはエビデンスの不確実性が高まる可能性がある。

要約

成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発患者において、ステロイドにシクロスポリンを併用することは、ネフローゼ症候群の寛解、ネフローゼ症候群の再発予防、腎機能低下抑制の点から有効である。

解説

わが国では、一次性ネフローゼ症候群の発症は年間約 5,000 例と推計され、そのうち微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)は約 40%を占める重要な疾患であり、小児に好発するものの成人においても多く発症する¹⁾。MCNS は副腎皮質ステロイド(ステロイド)による治療により 90%以上の症例で比較的早期に寛解が得られるが、寛解後のステロイド減量や漸減中止に伴う再発率は 30~70%と高頻度である^{2~4)}。それゆえ MCNS の再発時に対する治療はステロイドを漫然と使用することを予防する点からも臨床上重要な課題と考えられる。

今回のシステマティックレビュー(SR)では、成人 MCNS の再発患者において、介入群として非ステロイド免疫抑制薬または非免疫抑制薬(ステロイド併

用可)、対照群としてステロイドを設定し、アウトカムとしてネフローゼ症候群の再発、ネフローゼ症候群の寛解、感染症、腎機能低下、Quality of Life (QOL)を評価したランダム化比較試験(RCT)を検索した。SRの結果、1本のRCT(対象者計52人)が抽出され、シクロスポリン(CsA)をステロイド(PSL)に併用する効果について検討した⁵⁾。RCT1本のみのため、メタ解析は実施しなかった。

望ましい効果である「治療6カ月後までのネフローゼ症候群の再発」と「治療1カ月後までのネフローゼ症候群の寛解」については、ともに統計学的に有意ではなかったが、CsAの併用がPSL単剤と比較して望ましい傾向が示された[6カ月後までのネフローゼ再発: リスク比(RR)0.83(95%信頼区間(CI)0.29-2.39), 1カ月後までのネフローゼ寛解: RR 1.25(95%CI 1.00-1.56)]。QOLについては報告がなかった。望ましくない効果として、「6カ月後までの

感染症」は両群ともに発症がなく、「6カ月後までの腎機能低下(血清クレアチニン(Cr)値の上昇)」については、統計学的に有意ではなかったが点推定値は介入群の優位性を支持した〔血清Cr値の変化量の群間差：-0.08 mg/dL/6カ月(95%CI -0.21-0.05)〕。

本SRで抽出した研究は、バイアスのリスク(非盲検化など)、不精確さ(研究サンプル数の少なさ)、非直接性(アウトカム評価の期間の短さ)から、エビデンスの確実性は「非常に低い」としたが、シクロスポリンを追加することの利益は害を上回る可能性がある。ただし、本推奨は成人MCNS再発患者を対象としており、小児の患者に対して当てはまるかは明らかではない。また、成人においても高齢者については、腎毒性や感染症の発症などの望ましくない効果については不確実性が残る。患者の価値観・希望については今回のガイドライン作成に際し別途調査を行い、上記アウトカムの重要性に対する不確実性や多様性はおそらくないと考えられた。患者個人が負担するコストについてのエビデンスは得られなかったが、試算上はPSL単剤よりもCsA併用のほうが短期的に費用増加の可能性がある。しかし、当疾患は難病に該当しうることから、コストについては助成の状況が大きく関わるものの、CsA追加におけるコストの増加については限定的であり、長期的に利益は不利益を上回る可能性がある。

安全かつ効果的にシクロスポリンによる治療を行うためには、シクロスポリンの血中濃度を適切にモニタリングする必要があり、専門医との連携が望ましい。また、免疫抑制薬の種類に応じて、長期投与・併用による副作用として感染症、腎障害、肝障害、耐糖能異常、高血圧、骨粗鬆症、精神症状、消化器症状、白内障、緑内障などの発症、またシクロ

スポリンに特徴的な副作用として可逆性後白質脳症、進行性多巣性白質脳症、リンパ増殖性疾患、多毛などの発症についてモニタリングが必要である。

なお、シクロスポリン以外の免疫抑制薬、非免疫抑制薬については、本CQに対するエビデンスがなく、推奨が出せなかった。

一般向けサマリー

成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発例に対する治療として、ステロイド単剤よりもステロイドにシクロスポリンを併用することを提案します。ネフローゼ症候群の寛解、ネフローゼ症候群の再発、腎機能低下の点から、シクロスポリンを併用することの利益は不利益を上回る可能性があるためです。なお、今回の推奨は、非高齢者を想定しており、高齢者においては本推奨が当てはまるかは不確実です。安全かつ効果的にシクロスポリンによる治療を行うためには、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングする必要があり、また、ステロイドとシクロスポリンの長期投与による副作用の発症についてもモニタリングが必要です。シクロスポリン以外の免疫抑制薬、非免疫抑制薬については研究が十分なされておらず、今回は推奨が出せませんでした。

◆ 引用文献

1. Sato H, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2014 ; 56(4) : 464-70. Review. Japanese. No abstract available.
2. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 17(6) : 687-92.
3. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002 ; 39(3) : 503-12.
4. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012 ; 16(6) : 903-20.
5. Eguchi A, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25(1) : 124-9.

2) 巣状分節性糸球体硬化症

CQ 3 成人の一次性巣状分節性糸球体硬化症でステロイド抵抗性の患者において、推奨される治療は何か？

- 推奨グレード 2C** 成人のステロイド抵抗性の一次性巣状分節性糸球体硬化症において、ステロイドにシクロスポリンを併用することを提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)
- 推奨グレード 2D** 成人のステロイド抵抗性の一次性巣状分節性糸球体硬化症において、ミコフェノール酸モフェチルおよび高用量デキサメタゾンを併用することを提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

付帯事項：

- シクロスポリン・ミコフェノール酸モフェチル以外の免疫抑制薬については、エビデンスが乏しい。
- ミコフェノール酸モフェチルは一次性巣状分節性糸球体硬化症に保険適用ではない。

要約

成人のステロイド抵抗性の一次性巣状分節性糸球体硬化症に対して、ステロイドにシクロスポリンを併用することは寛解導入に有効であり、腎死を抑制する効果が報告されている。また、ミコフェノール酸モフェチルおよび高用量デキサメタゾンを併用することは、寛解導入に有効である。

解説

成人のステロイド抵抗性の一次性巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) の患者において、介入群として免疫抑制薬 + 標準治療 (ARB/ACE 阻害薬 and/or ステロイド) を、対照群として標準治療を設定し、全死亡、腎死 (透析導入もしくは移植)、感染症、ネフローゼ症候群の完全寛解/不完全寛解、腎機能低下、Quality of Life (QOL) をアウトカムとして評価したランダム化比較試験 (RCT) を検索した。8 本の RCT が抽出され、直接もしくは間接比較で標準治療との比較が可能であった 4 本の RCT から、シクロスポリン (CsA, 文献 4)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)/デキサメタゾン (DEX) (文献 3・4 ネットワークメタアナリシスを用いた間接比較のみ)、フレソニマブ (文献 1)、アダリムマブ (文献 2)、ガラクトース (文献 2) について、標準治療に併用する効果を検討した^{1~4)}。

望ましい効果である「腎死」の減少については、CsA の併用が、標準治療 (ARB/ACE 阻害薬 + ステロイド) のみと比較して有意に腎死を減少させた

[RR 0.35 (95% 信頼区間 (CI) 0.13-0.98)]。また「寛解」は、CsA の併用 (直接比較) と MMF/DEX の併用 (間接比較) が、標準治療 (ARB/ACE 阻害薬 + ステロイド) のみと比較して有意に増加させた [RR 15.92 (95% CI 2.30-110.13), 10.25 (95% 信用区間 1.30-80.87)]。望ましくない効果である「感染症」については報告が乏しかったが、文献内で報告された有害事象からは望ましくない効果は小さいと考えられた。フレソニマブ、アダリムマブ、ガラクトースは第 2 相試験であり、対象者数が少なく、いずれのアウトカムについても信頼区間は非常に広く、有意な結果は得られなかった。

エビデンスの確実性は、CsA の併用についてはバイアスのリスク、不精確性から「低」、MMF/DEX の併用についてはバイアスのリスク、不精確性、非直接性から「非常に低」とした。

以上から、CsA、MMF/DEX を追加することの利益は不利益を上回る可能性があるが、エビデンスの確実性は低い。コストについては、当疾患は難病に該当することから、助成の状況が大きく関わるものの、CsA を追加におけるコストの増加については限

定的であり、利益は不利益を上回る可能性がある。ただし、わが国では、MMFは原発性糸球体疾患に保険適用はない。

成人においても高齢者については、感染症の発症などの望ましくない効果についてはさらなる不確実性が残る。また、採用した研究においてはアジア人が含まれておらず、アジア人での効果は異なる可能性がある。また、シクロスポリンについては長期的な腎毒性も懸念される。検討した文献の対象となった患者は若年が多かったが、高齢者を含む膜性腎症に対するシクロスポリンの長期的効果を検討した研究では、尿所見の寛解が得られても腎毒性が生じるリスクが示されていることから⁵⁾、高齢者においては不確実性がより高い可能性がある。

なお、安全かつ効果的に治療を行うために、CsA、MMFの血中濃度測定がそれぞれ望ましく、血中濃度測定を実施する体制が必要である。投薬経験の乏しい非専門医が治療を担当する場合は、血中濃度管理、併用薬の管理、食べ合わせなどの観点から、専門医や薬剤師との連携が必要である。ステロイドを含む免疫抑制薬の長期投与は、副作用や社会生活への支障が想定されるため、投与計画について事前に患者・医師間で共有することが望ましい。

一般向けサマリー

成人におけるネフローゼ症候群を呈する一次性巣

状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対して、まずステロイドによる治療が行われることが多いです。しかし、1カ月以上の期間、十分な量のステロイドによる治療を行っても蛋白尿が十分に減らない(寛解しない)ステロイド抵抗性の症例もみられ、そのような場合には将来的に腎機能が低下して透析治療や腎移植が必要となること(腎死)が懸念されます。このようなステロイド抵抗性FSGSに対して、ステロイドに加えて、免疫抑制薬であるシクロスポリンを併用することは、尿蛋白減少および腎機能障害の進展を抑える可能性があります。また、ステロイド薬にミコフェノール酸モフェチル(および高用量デキサメタゾン)を併用することは、尿蛋白を減少する可能性があります。現在わが国では保険適用がありません。なお、今回の推奨は、非高齢者を想定しており、高齢者においてはエビデンスの不確実性が高まる可能性があります。安全かつ効果的に治療を行うためには、シクロスポリンなどの血中濃度をモニタリングする必要があり、また、副作用の発現についてもモニタリングが必要です。

◆ 引用文献

1. Vincenti F, et al. *Kidney Int Rep* 2017 ; 2 : 800-10.
2. Trachtman H, et al. *BMC Nephrol* 2015 ; 16 : 111.
3. Gipson DS, et al. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 868-78.
4. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-6.
5. Kalliakmani P, et al. *Nephrology (Carlton)* 2010 ; 15 : 762-7.

3) 膜性腎症

CQ 4 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に、推奨される治療は何か？

- 推奨グレード なし**
- 1) 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもシクロホスファミドとステロイドの併用を提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)
 - 2) 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもミゾリビンとステロイドの併用を提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)
 - 3) 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもタクロリムスとステロイドの併用を提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)
 - 4) 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもクロラムブシルとステロイドの併用を提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)
 - 5) 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもACTHによる治療を提案する。(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

付帯事項：

- 1) 現在、膜性腎症に対するタクロリムス使用は保険適用ではない。
- 2) クロラムブシルは日本未承認薬である。

要約

成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもシクロホスファミド・ミゾリビン・タクロリムス・クロラムブシルのいずれかとステロイドの併用、もしくはACTHによる治療を提案する。ただし、タクロリムスは保険適用外であり、クロラムブシルは日本未承認薬である。

解説

「成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に、推奨される治療は何か？」という臨床的クエスチョン(CQ4)に対して以下の経過にて推奨を決定した。

網羅的文献検索とハンドサーチから得られた論文から、42件のRCT論文を採用した^{2~43}。網羅的文献検索の後に公表された重要文献(42)に関しても追加した。すべての文献がRCTであったが、それぞれの文献において、薬剤投与量、アウトカムの評価時期、寛解/不完全寛解の定義、腎機能低下の評価方法は統一されていなかった。

推奨決定における重大なアウトカムのうち、望ましい効果に関わるアウトカムとして全死亡、腎死(透析導入・腎移植)、ネフローゼ症候群の寛解(完全・不完全)、腎機能低下(クレアチニンクリアランス or 推定糸球体濾過量)、生活の質(QOL)の5項目を選定した。望ましくない効果に関わる重大なアウトカムを感染症の発症とした。定量的評価が可能な項目に関してはネットワークメタ解析を行った。評価した薬剤は、ステロイド単剤もしくは非ステロイド免疫抑制薬(ACTH、アザチオプリン、クロラムブシル、シクロスポリン、シクロホスファミド、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、タクロリムス)であり、比較対照は支持療法

(利尿薬・ACE阻害薬・ARB・抗血小板薬を含む非免疫抑制療法)単独とした。

全死亡・感染症・腎機能低下において、各薬剤はいずれも支持療法単独群と比較して有意な影響を認めなかった。

腎死(透析・腎移植)において、クロラムブシルは支持療法単独群と比較して有意に腎死を減らす効果が認められた [RR 0.32(95%信用区間(CrI)(0.11-0.94)] が、他の薬剤はいずれも支持療法単独群と比較して有意な効果を認めなかった。

寛解(完全寛解・不完全寛解を含む)において、ACTH [RR 2.05(1.04-4.07)], シクロホスファミド [RR 1.67(1.23-2.27)], ミゾリビン [RR 1.84(1.01-3.39)], タクロリムス [RR 1.86(1.27-2.74)] は支持療法単独群と比較して有意に寛解を増やす効果が認められた。その他の薬剤は有意な効果を認めなかった。

以上から、成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、全死亡・感染症・腎機能低下に影響を与える薬剤は認められなかったが、クロラムブシルによる治療により支持療法単独群と比較して有意に腎死(透析・移植)を減らす効果が認められた。シクロホスファミド・ミゾリビン・タクロリムスとステロイドの併用、もしくはACTHによる治療は支持療法単独群と比較して寛解(完全寛解・不完全寛解)を有意に増加させると結論づけた。

ただし、すべての治療介入のエビデンス評価において、すべてのアウトカムに対して、非直接性、研究内・研究間バイアス、不精確性、非整合性、異質性を認めたため、エビデンスレベルは全体としてとても低いと判断した。

実現可能性に関しては、クロラムブシルは日本未承認、タクロリムスは保険適用外のため使用困難と判断した。コストに関しては、一次性ネフローゼ症候群の難病指定を受けることで大幅に受け入れが許容されると判断した。

この結果を受けて、パネル会議にて、本CQに対して項3. 1. 2の推奨決定に至った。

ここで、わが国で汎用されているシクロスポリン併用のエビデンスについて、今回は推奨が出なかった経緯について、解説を加える。

先行のネットワークメタ解析¹⁾では膜性腎症患者におけるシクロスポリン投与は寛解に対してOR=2.81(95%CI 1.08-7.32)と有意な効果が報告されている。しかし、今回は、ネフローゼ症候群診療ガイドライン2017では推奨としたシクロスポリンが、寛解に対して有意な結果とならなかった [RR 1.15(95%CrI 0.76-1.74)]。これは、2016年以降発表された文献(40, 41, 42)や、先行のネットワークメタ解析では採用されていない文献(2, 6, 8, 24, 32, 34)を今回の検討に追加し、逆に先行のネットワークメタ解析で採用されていた文献(44-47)を今回の検討では不採用とした影響と考えられる。今回用いた文献の多くが海外での診療を基にした報告である。わが国では、ステロイド単独療法もしくはシクロスポリンとステロイドの併用療法は現在の標準的な治療であり、有効例も多く見受けられる。そのため、今回の推奨は、ステロイド単独療法もしくはシクロスポリンとステロイドの併用療法が無効とするものではなく、シクロスポリンの有効性を指示するエビデンスが不十分であることを示すにすぎない。つまり、今回の推奨は、各治療の副作用や、主治医の経験値を勘案した個別化医療のなかで、これらの従来治療を行うことを否定するものではない。わが国の実情を含んだ推奨のためには、薬剤の副作用やQOLもアウトカム評価に含めて、特に日本人を対象とした中長期的な観察期間を設定した研究が望まれる。

また、最近成人発症ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブの有効性が報告されており、今回の網羅的文献検索の後に公表された重要文献(42)に対してもハンドサーチにて追加し、解析した。解析の結果、成人発症ネフローゼ型膜性腎症に対するリツキシマブ投与は支持療法と比較して12カ月後の寛解に対して有意な結果とならなかった [RR 1.50(95%CrI 0.73-1.51)]。これは今回の解析では12カ月後の寛解を中心のアウトカムとして検討したことに対して、文献(42)では24カ月後の寛解を中心のアウトカムとしたことも影響していると考えられる。

安全に治療するためには免疫抑制薬の血中濃度測定が必要であり、血中濃度測定を実施する体制が重要である。投薬経験の乏しい非専門医が治療を担当する場合は、血中濃度管理、併用薬の管理、食べ合

わせなどの観点から、専門医や薬剤師との連携が必要である。また、ステロイドを含む免疫抑制薬の長期投与による副作用として、ステロイドでは耐糖能異常、高血圧、感染症の発症など、免疫抑制薬では発癌、耐糖能異常、高血圧、腎機能低下、肝障害、感染症の発症などのモニタリングが必要である。一方で、治療効果を判定するために、治療前後の尿蛋白、血清総蛋白、血清アルブミン、血清総コレステロールの評価が必要である。ステロイドを含む免疫抑制薬の長期投与は、副作用や社会生活への支障が想定されるため、投与計画について事前に患者・医師間で共有することが望ましい。

一般向けサマリー

成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に対して勧められる治療が何か、これまでにわかっていませんでした。このガイドラインでは、「成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に、推奨される治療は何か?」という疑問文を設定して、キーワードから過去の論文を調べて、当てはまる42件の報告を選んで評価をしました。

これら42件の報告から報告の質を評価してまとめを行い、ネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症を有する成人の患者さんに対する治療がどの程度生存率、腎死(透析導入・腎移植)、ネフローゼ症候群の寛解、腎機能低下、生活の質、感染症の発症、その他の副作用に影響を与えるかを調べました。

この結果、ネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症を有する成人の患者さんにおいて、死亡(あらゆる原因を含む)・感染症発症・腎機能低下を有意に減らす薬剤は認められませんでした。クロラムブシル(日本未承認)による治療は有意に腎死を減らす効果が認められました。シクロホスファミド・ミゾリビン・タクロリムス(保険適用外)とステロイドの併用、もしくはACTHによる治療は免疫抑制薬を使用しない支持療法単独群と比較して寛解(完全寛解・不完全寛解)を有意に減少させました。

しかしながら、それぞれの報告において、治療前の状態や治療の時期、薬剤投与量、評価の時期や方法がバラバラであり、評価の精度は決して高いもの

ではありませんでした。会議での議論を経て、「成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症に、推奨される治療は何か?」という疑問に対して、「成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において支持療法単独群と比較してシクロホスファミド、ミゾリビン、タクロリムス、クロラムブシルのいずれかとステロイドの併用を提案する」「成人のネフローゼ症候群を呈する一次性膜性腎症において、支持療法単独よりもACTHによる治療を提案する」とする決定に至りました。

ただし、今回の推奨は現在わが国では標準的な治療として行われているステロイド単独療法もしくはシクロスポリンとステロイドの併用療法が無効であるとするものではなく、有効性を示す科学的な証拠(エビデンス)が十分でないということだけであり、実地臨床では有効例も多く見受けられるのが事実です。各治療の副作用や、主治医の経験値も考慮したうえでの個別化医療のなかでこれらの従来治療を行うことを否定するものではないことに注意が必要です。

◆ 引用文献

1. Ren S, et al. PLoS One 2017 ; 12(9) : e0184398.
2. Black DA, et al. Br Med J 1970 ; 3(5720) : 421-6.
3. Donadio JV, et al. Kidney Int 1974 ; 6(6) : 431-9.
4. Silverberg DS. Can Med Assoc J 1976 ; 115(12) : 1209-10.
5. Coggins HC. N Engl J Med 1979 ; 301(24) : 1301-6.
6. Imbasciati E, et al. Minerva Nefrol 1980 ; 27(4) : 571-5.
7. Cattran DC, et al. N Engl J Med 1989 ; 320(4) : 210-5.
8. 真島健吉, 他. 日本腎臓学会誌 1989 ; 31(5) : 595.
9. Cameron JS, et al. Q J Med 1990 ; 74(274) : 133-56.
10. Falk RJ, et al. Ann Intern Med 1992 ; 116(6) : 438-45.
11. Murphy BF, et al. Clin Nephrol 1992 ; 37(5) : 229-34.
12. Ponticelli C, et al. N Engl J Med 1992 ; 327(9) : 599-603.
13. Pahari DK, et al. J Assoc Physicians India 1993 ; 41(6) : 350-1.
14. 越川昭三, 他. 腎と透析 1993 ; 34(4) : 631-50.
15. Ahmed S, et al. Bangladesh Renal J 1994 ; 13(2) : 51-4.
16. Reichert LJ, et al. Ann Intern Med 1994 ; 121(5) : 328-33.
17. Cattran DC, et al. Kidney Int 1995 ; 47(4) : 1130-5.
18. Ponticelli C, et al. Kidney Int 1995 ; 48(5) : 1600-4.
19. Branten AJ, et al. QJM 1998 ; 91(5) : 359-66.
20. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9(3) : 444-50.
21. Cattran DC, et al. Kidney Int 2001 ; 59(4) : 1484-90.
22. Dyadyk AI, et al. Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16(6) : A64.
23. Arnodottir M, et al. J Am Soc Nephrol : JASN 17 : 571A.
24. Ponticelli C, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47(2) : 233-40.
25. Chan TM, et al. Nephrology(Carlton) 2007 ; 12(6) : 576-81.
26. Jha V, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18(6) : 1899-904.

27. Praga M, et al. *Kidney Int* 2007 ; 71(9) : 924-30.
28. Dussol B, et al. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52(4) : 699-705.
29. Senthil Nayagam L, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23(6) : 1926-30.
30. Chen M, et al. *Am J Med Sci* 2010 ; 339(3) : 233-8.
31. Kosmadakis G, et al. *Ren Fail* 2010 ; 32(5) : 566-71.
32. 岡 英明, 他. 日本腎臓学会誌 2010. (第 53 回日本腎臓学会 学術総会)
33. Naumovic R, et al. *Biomed Pharmacother* 2011 ; 65(2) : 105-10.
34. He L, et al. *J Nephrol* 2013 ; 26(3) : 564-71.
35. Howman A, et al. *Lancet* 2013 ; 381(9868) : 744-51.
36. Xu J, et al. *Contrib Nephrol* 2013 ; 181 : 152-62.
37. Liu S. *Hong Kong J Nephrol* 2015 ; 17 : S64.
38. Peng L, et al. *J Formos Med Assoc* 2016 ; 115(1) : 11-8.
39. Ramachandran R, et al. *Nephrology(Carlton)* 2016 ; 21(2) : 139-46.
40. Dahan K, et al. *J Am Soc Nephrol* 2017 ; 28(1) : 348-58.
41. Choi JY, et al. *J Korean Med Sci* 2018 ; 33(9) : e74.
42. Fervenza FC, et al. *N Engl J Med* 2019 ; 381(1) : 36-46.
43. Braun N, et al. 41st Congress European Renal Association European Dialysis and Transplantation Association.
44. Shibasaki T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-26.
45. Austin HA, et al. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 1327.
46. Dyadyk AI, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : A64.
47. Tiller DJ, et al. *Advances in Basic and Clinical Nephrology 8th International Congress of Nephrology* 1981.

要約

1. 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。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^{a)}では、微小変化型ネフローゼ症候群では、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。エネルギーについて、たんぱく質制限下では35 kcal/kg 標準体重/日より窒素バランスが保たれることが知られているが、副腎皮質ステロイド療法に伴う糖尿病や肥満などを合併している場合には、適宜病状に応じてエネルギーの調整が必要となる。

2. 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ない。深部静脈血栓症・肺血栓症予防のための運動は許容される。

3. 副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群では、感染リスクに応じて肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチンの接種を推奨する。

1) 食事療法

1. 食塩制限

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。エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018^{b)}では、「CKD患者において高血圧・尿蛋白の抑制と心血管疾患の予防のため、6 g/日未満の食塩摂取制限を推奨する。ただし、過度の減塩は害となる可能性があるため、3 gを目安として個々の症例に応じて下限を設定する」と記されている。

CKD(G1~4)を対象として低Na食と高Na食を比較したRCTのメタ解析¹⁾では、738人、11のRCTが検討された。24時間Na排泄は低Na摂取群104 mEq/日(95%CI, 76-131; I^2 : 98.0%)、高Na摂取群179 mEq/日(95%CI, 165-193; I^2 : 85.5%)、差は平均で-80 mEq/日(95%CI -107~-53; p <0.001)であり、蛋白尿は7つのRCTで検討された。

全体では、低Na摂取群の蛋白尿0.90 g/日(95%CI, 0.65-1.14; I^2 : 81.7%)、高Na摂取群の蛋白尿1.34 g/日(95%CI, 1.05-1.63; I^2 : 77.7%)、蛋白尿差の平均は-0.39 g/日(95%CI -0.55~-0.22, p <0.001)、異質性は有意でない(I^2 : 0%, p =0.913)。アルブミン尿については5つの研究で評価されており、低Na摂取群0.23 g/日(95%CI, 0.14-0.31; I^2 : 94.7%)、高Na摂取群0.36 g/日(95%CI, 0.23-0.49; I^2 : 94.0%)、アルブミン尿差の平均は-0.05 g/日(95%CI -0.09~-0.01, p =0.013)、異質性は有意でない(I^2 : 34.7%, p =0.190)。以上より中等度のNa制限は蛋白尿、アルブミン尿を減少させるとの解析結果が報告された。尿中アルブミン排泄(UAE)あるいはアルブミン・クレアチニン比(ACR)を、異なるNa摂取のコホート間で比較したRCTのメタ解析²⁾では、UAEについて、11研究、23コホート、516人が検討された。24時間尿中Na排泄の差92 mmol/日、食塩5.4 gであり、UAE低下-32.1%(95%CI

-44.3~-18.8; $p < 0.01$)と関連する。研究間に有意な異質性がある($Q = 104.0$; $p < 0.01$; $I^2 = 80\%$)。ACRは7研究, 14コホート, 381人が抽出された。24時間尿中Na排泄の差77 mmol/日, 食塩4.5 gであり, 有意なACRの低下, 平均差-26.4; (95% CI, -36.9~-15.8; $p < 0.01$)と関連した。研究間の異質性は有意でない($Q = 10.3$; $p = 0.70$; $I^2 = 0\%$)。

以上よりNa摂取を減らすことにより有意にアルブミン排泄が低下するとの結果が報告された。ネフローゼ症候群のみを対象として食塩制限の効果を評価したRCTはない。

2. たんぱく質制限

ネフローゼ症候群でのたんぱく質制限食に関する臨床研究は過去にいくつかなされている。Kaysenら³⁾は, 9名のネフローゼ症候群(膜性腎症3名, FSGS 1名, アミロイドーシス2名, MPGN 1名, 糖尿病性腎症1名, 不明1名)に対する食事療法において, 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5~14日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, 24時間尿アルブミン排泄量は低下し(-2.74±0.88 g/24 hr/1.73 m²), 血清アルブミン値は上昇(+0.21±0.05 g/dL)することを報告した。一方D'Amicoら⁴⁾は, 膜性腎症24名に対して, たんぱく質制限食(0.7 g標準体重/日)と普通たんぱく質食(1.1 g標準体重/日)の3カ月間のクロスオーバー試験を行い, 24時間蛋白尿(たんぱく質制限食5.6±0.8 g/dL, 普通たんぱく質食5.6±0.8 g/dL), 血清アルブミン(たんぱく質制限食3.0±0.2 g/dL, 普通たんぱく質食3.1±0.1 g/dL), イヌリンクリアランス(たんぱく質制限食48.2±3.8 g/dL, 普通たんぱく質食46.4±4 g/dL)に差を認めなかったと報告している。Walserら⁵⁾は, 16例のネフローゼ症候群患者(膜性腎症2例, IDDM 3例, FSGS 6例, IDDM+FSGS 1例, Fiburillary glomerulopathy 1例, アミロイドーシス1例, MPGN 2例)に対して, 10~20 g/日の必須アミノ酸を含む超低たんぱく質食(0.3 g/kg標準体重/日)を平均10カ月(1~36カ月)試みた。GFR 30 mL/分/1.73 m²以下の11例は最終的に透析導入に至ったが, 蛋白尿は減少し(5カ月までに37±

14%), アルブミンは上昇(3カ月までに+0.3±0.1 g/dL)した。GFR 32~69 mL/分/1.73 m²の5例は, 3~15カ月後に蛋白尿は9.3 g/日から1.8 g/日に, アルブミンは2.5 g/dLから3.8 g/dLに改善し, GFRは変化なしあるいは改善したと報告している。Giordanoら⁶⁾は7人のネフローゼ症候群患者(MPGN, MN, アミロイドーシス, FSGS)を対象に, 4週間, 正常蛋白食(1.20±0.06 g/kg/日)と低蛋白食(0.66±0.04 g/kg/日)に割り付け, 低たんぱく食群(LPD)では正常たんぱく食群(NPD)に比して蛋白尿(LPD 6.5±1.2 g/日, NPD 10.2±1.8 g/日), アルブミン尿(LPD 5.0±1.1 g/日, NPD 7.2±1.4 g/日)は有意に低下, 血清アルブミン(LPD 3.06±0.2 g/dL, NPD 2.88±0.3 g/dL)は有意に上昇したことを報告した。いずれの報告も症例数が少なく, D'Amicoら⁴⁾の報告以外は薬物治療法や予後の異なる原疾患での検討であり, 長期予後についての検証はされていない。

腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン^{a)}では, 微小変化型以外のネフローゼ症候群で0.8 g/kg/日のたんぱく質制限が, 微小変化型ネフローゼ症候群は予後良好なことから1.0~1.1 g/kg/日のたんぱく質制限が推奨されている。

通常, たんぱく質摂取量が60 g以上であれば必須アミノ酸の摂取不足が起こることはない, しかし低たんぱく質食事療法の場合, 良質なたんぱく質食品の使用量が足りないと必須アミノ酸不足に陥り, 患者は体蛋白異化が亢進して栄養障害を起こすおそれがある。たんぱく質摂取量が40 g以下の食事療法では動物性たんぱく質比を60%以上とする必要がある^{c)}。

3. エネルギー摂取量

日本人の食事摂取基準(2015年版)^{d)}では, 年齢別の望ましいBMIの範囲を維持できるようにエネルギー摂取量を調整することを推奨している。一方, 腎疾患のエネルギー摂取量の設定にあたっては, 摂取たんぱく質量との関係が重要である。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/標準体重/日のカロリー摂取下で, 0.8 g/kg体重/日のエネルギー摂取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, 蛋白同化が行われることを示した⁷⁾。副腎皮質ステロイド治

療に伴う糖尿病，肥満などがある場合には，病状に応じたエネルギー摂取量設定が必要である。慢性腎臓病に対する食事療法基準^{e)}では慢性腎臓病に対してエネルギー 25～35 kcal/kg 標準体重/日が示されている。

2) 生活指導

1. 安静・運動制限

ネフローゼ症候群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。

寛解状態にあるネフローゼ症候群患者に関しては，むしろ副腎皮質ステロイド投与中は，肥満症予防やステロイド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。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^{f)}。

2. ワクチン接種

副腎皮質ステロイド，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相当と考えられる場合を除き，接種を推奨する。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^{f)}。

◆ 参考にした二次資料

- a. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン。日腎会誌 1997；39(1)1-37.
- b. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018
- c. 医師・コメディカルのための慢性腎臓病生活・食事指導マニュアル，東京医学社，2015
- d. 日本人の食事摂取基準 2015 年版.
- e. 日腎会誌 2014；56(5)：553-99. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版.
- f. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017，東京医学社，2017.

◆ 引用文献

1. Garofalo C, et al. *Nutrients* 2018；10：732.
2. D'Elia L, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015；10：1542-52.
3. Kaysen GA, et al. *Kidney Int* 1986；29：572-7.
4. D'Amico G, et al. *Clin Nephrol* 35：237-42.
5. Walser M, et al. *Am J Kidney Dis* 1996；28：354-64.
6. Giordano M, et al. *Kidney Int* 60：235-42.
7. Maroni BJ, et al. *J Clin Invest* 99：2479-87.

1) 副腎皮質ステロイド

1. 作用機序

健常人の1日の副腎皮質ステロイド産生量はコルチゾール約20 mg(プレドニゾロン換算5 mg)で、生体にストレスがかかるとコルチゾール240 mg(プレドニゾロン換算60 mg)まで増加する。副腎皮質ステロイドは、その受容体(glucocorticoid receptor : GR)と結合して、activator protein 1 : AP-1, nuclear factor-kappa B : NF- κ 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¹⁾。副腎皮質ステロイドの受容体は、正常のヒト糸球体の上皮細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞の核と細胞質や主な標的細胞であるリンパ球(免疫担当細胞)に存在している²⁾。

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(MPGN)などに用いられる。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. 禁忌

- ・デスモプレシン酢酸塩水和物を投与中の患者【妊婦、産婦、授乳婦などへの投与】
- ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、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こと。

- ・授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。(母乳中へ移行することがある)

4. 使用法

ネフローゼ症候群の病状、患者の全身状態などを総合的に判断して、副腎皮質ステロイドの投与量が決められる。生理的な副腎皮質ステロイド(コルチゾール)の分泌のピークは朝にあるため、薬剤も朝を中心に投与される。副腎皮質ステロイドの種類により生物学的活性は異なる(表1)³⁾。短時間型副腎皮質ステロイドは速効性があるが、電解質コルチコイド作用も強く、副作用のため長期使用に適さない。腎炎・ネフローゼ症候群に対しては、主に中間型のプレドニゾロン(prednisolone : PSL)が使用される。短期間に大量の副腎皮質ステロイドを投与するパルス療法では、プレドニゾロンよりNa貯留作用が少ないメチルプレドニゾロンが用いられる。

ネフローゼ症候群の合併症で腸管浮腫による吸収不良が考えられる場合は、副腎皮質ステロイドの静注薬を考慮する。しかし、内服薬と静注薬の使用量が同等でよいのかどうか、一定の見解はない。

経口投与

a) 連日投与

一般的に、初期投与はプレドニゾロン30~60 mg/日(0.5~1.0 mg/kgBW/日)程度で開始し(最大60 mg/日)、尿蛋白の反応をみながら4~8週間継続後、漸減する。漸減速度は症例によって調節するが、高用量投与時は速やかに(5~10 mg/2~4週)、低用量になれば緩徐に(1~5 mg/3カ月)行う。副腎皮質ステロイドを長期使用すると下垂体-副腎皮質系の機能抑制が起こるため、急激な副腎皮質ステロイド減量は自己の副腎皮質機能の回復が追いつかず、離脱症候群を呈することがある。

表 1 主な副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性

分類	主なステロイド薬	抗炎症力価	糖質代謝	電解質コルチコイド力価	血中半減期(分)
短時間型	コルチゾール	1	1	1	90
	コルチゾン	0.8	0.8	0.8	90
中間型	プレドニゾロン	4	4	0.8	200
	プレドニゾン	4	4	0.8	200
	メチルプレドニゾロン	5	5	0.5	200
	トリアムシノロン	5	5	0	200
長時間型	デキサメタゾン	25~30	25~30	0	300
	ベタメタゾン	25~30	25~30	0	300

(文献3)より引用)

b) 隔日投与

副腎皮質ステロイドを隔日に投与する方法で、連日投与より下垂体-副腎皮質系の機能抑制が少ない。

ステロイドパルス療法

通常量の副腎皮質ステロイドで寛解導入が困難な症例では、大量の副腎皮質ステロイドを短時間で点滴静注する方法(ステロイドパルス療法、以下パルス療法)が行われることがある。

具体的には、電解質コルチコイド作用の弱いメチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日を1~2時間程度かけて点滴する。3日間連続投与を1コースとする。通常パルス療法の翌日から経口プレドニゾロンを継続する。点滴後の血中副腎皮質ステロイド濃度は経口投与法の約100倍に上昇し、各細胞のGRとの結合はほぼ飽和状態となり、細胞質GRを介さず、細胞膜に直接作用する非ゲノム作用が期待される。パルス療法は、経口ステロイド療法と比べ、MCNSの寛解までの期間が短縮されるという報告⁴⁾があるが、明確なエビデンスはない。

パルス療法施行時には感染症、高血糖(耐糖能異常)、大腿骨骨頭壊死、血栓形成促進、体液過剰に注意を要する。

ステロイドカバー

長期的に副腎皮質ステロイドを内服している患者の周術期におけるステロイドカバー、周術期以外でのステロイド追加投与については重症例、軽症例ともにエビデンスが乏しいのが現状であり、評価は確定していない。プレドニゾロン 5 mg/日より多い量を継続投与されている場合には、相対的副腎機能低下の存在を否定することは困難である。代表的レ

ビューとして Cooper ら⁵⁾、Jung ら⁶⁾の論文があり、重症度、手術侵襲の程度による段階的な投与方法が記載されている。

5. 薬物動態

経口ステロイド薬はバイオアベイラビリティが80~100%程度と高く、ほとんどが腸管吸収され循環血中に入り、投与後1~2時間で血中濃度がピーク値に達する。ステロイドのほとんどが血中でコルチコステロイド結合グロブリンやアルブミンと結合し、非結合型(遊離型)の割合は少ない。そして、脂溶性のため、遊離型は全身の組織に速やかに分布し、細胞膜を通過して細胞内に入る。すべての細胞質にGRがあるため、あらゆる細胞で作用すると考えられる。ステロイド薬の代謝には、多くの酵素が関与しているが、主に肝のCYP3A4により、6位の水酸化により不活化される。また、ステロイドは11 β -hydroxysteroid dehydrogenaseでも代謝される。肝臓で代謝された後、腎臓から排泄される。また、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンともに肝代謝性であり、腎機能低下時の用量調整の必要はない。体内動態学的相互作用はCYP3A4で代謝されるため、CYP誘導作用がある薬剤(リファンピシンなど)で代謝が亢進し、作用が減弱する。

肝不全では副腎皮質ステロイドの代謝排泄が阻害され、作用や毒性が増強される可能性がある。また、腸管浮腫が高度の場合、経口ステロイド薬の吸収が阻害され、副腎皮質ステロイドの反応性が低下することがある。副腎皮質ステロイドは血中から、関節腔内、脳脊髄液に速やかに移行するが、乳汁中への移行は数%ある^{7,8)}。プレドニゾロン、ヒドロコルチ

表2 ステロイドと他の薬剤の相互作用

1. ステロイドの薬効を減弱させる薬物	リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン, バルビツール系薬剤, ミコナゾール
2. ステロイドの薬効を増強させる薬物	経口避妊薬(エストロゲンを含む薬剤), トリアゾール系抗真菌薬
3. ステロイドにより効果が減弱する薬剤	経口糖尿病薬, 経口カルシウム薬
4. 同時投与により起こりやすい合併症と薬剤	重篤な感染症: 免疫抑制薬 低カリウム血症: サイアザイド系利尿薬, エタクリン酸, フロセミド, 甘草, エフェドリン 消化性潰瘍: NSAIDs 弱毒ワクチンの全身感染症: 生ワクチン

(文献7)より引用, 改変)

表3 ステロイドの副作用

1. 副作用	軽症: 瘡瘡様発疹, 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

ゾンは胎盤で約90%が代謝されるため妊婦に比較的 safely 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。一方, デキサメサゾン, 胎盤移行性が100%と高く, 早産児の呼吸促進症候群の予防などに用いられる⁹⁾。

6. ほかの薬物との相互作用

副腎皮質ステロイドは多くのほかの薬剤と相互作用をもつため, 注意が必要である(表2)。

7. 副作用

副腎皮質ステロイドの副作用は多方面にわたり, 増量時のみならず, 減量時にも注意が必要である。主な副作用を表3に示す。副腎皮質ステロイド投与前には, 消化管潰瘍病変, 感染症, 糖尿病, 副腎皮質機能, 眼科的検査などを行っておくことが望ましい。

投与中, 常に注意が必要な副作用は感染症, 消化性潰瘍であり, 投与早期でみられるのは, 不眠, 緑内障, 精神症状, 糖尿病, 高血圧, 瘡瘡様発疹, 満月様顔貌などは, 投与後, 比較的早期から, 白内障, 骨壊死, 骨粗鬆症などは, 比較的後期にみられるこ

とが多い。特に高齢者では, 長期間の副腎皮質ステロイド使用により脊椎圧迫骨折, サルコペニアなどの合併症が起こりやすく, これらの合併症がADLや生命予後に影響することがある。

8. 副作用への対策¹⁰⁾

易感染性

一般細菌感染のみならず, 結核, ウイルス, 真菌, 原虫などの日和見感染のリスクが上昇する。特にプレドニゾロン40mg/日以上では厳重な注意が必要である。プレドニゾロン20mg/日以上1カ月以上使用する際は, ニューモシスチス肺炎の予防として, ST合剤(スルファメトキサゾール+トリメトプリム)を通常, 成人には1日1回1~2錠を連日または週3日経口投与する。感染症が発症した場合は, 状態によって副腎皮質ステロイドの減量を行う。ガンマグロブリンが低下した患者(IgG<500mg/dL)は, ガンマグロブリン製剤の投与を行うことがある。

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D₃製剤や遺伝子組換えテリパラチド)を推奨している¹¹⁾。

消化性潰瘍

日本消化器病学会消化性潰瘍診療ガイドライン2015(CQ 4~33)にあるように，糖質ステロイドは消化性潰瘍の“発生”のリスクではないとされている。しかし，副腎皮質ステロイドによる胃粘液・プロスタグランジン産生低下，肉芽形成不良により潰瘍が難治性となりやすい。副腎皮質ステロイド使用前に消化管スクリーニングを行い，NSAIDs，抗血小板薬などの投与時と同様に，予防にはプロトンポンプ阻害薬，H₂受容体拮抗薬を用いる¹²⁾。投与中も便潜血などによる定期検査を行う。

血栓形成

副腎皮質ステロイドの使用はネフローゼ症候群の血栓形成のリスクを上昇させるため，抗凝固療法を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，ヘパリン皮下注/静注，またはワルファリン内服を行う。

脂質異常症

ネフローゼ症候群による脂質異常症を副腎皮質ステロイドは悪化させることがある。

ステロイド精神病

症状は不眠，不安，多弁，抑うつなどの軽症から，幻聴，幻視，錯乱，自殺企図などの重症まで幅広い。副腎皮質ステロイドの大量使用(特にプレドニゾン換算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。副腎皮質ステロイド減量が困難な場合は，向精神薬を用いる。

ステロイド糖尿病

副腎皮質ステロイド投与中は，グルココルチコイド作用により用量依存性に糖尿病を発症しやすく，隔日投与より連日投与での発症が多い。空腹時血糖は正常で食後に高血糖になることも多いため，食後の血糖測定が勧められる。

大腿骨骨頭壊死

副腎皮質ステロイドによる血管内皮機能障害が発症機序の1つと考えられ，パルス療法により起こりやすい。副腎皮質ステロイド大量投与から発症まで数カ月かかることが多く，パルス療法を受けたことのある症例で，急に股関節痛が生じた場合は本症を疑う。MRIによる精査を行う。

2) 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。また，HBV再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療での予後は不良であり，HBs抗原陽性例やHBs抗原陰性例でも抗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¹³⁾。

3) 潜在性結核感染症(クオンティフェロン検査やT-SPOT検査陽性)患者に対する予防

潜在性結核感染症の症例に，ステロイドや免疫抑制薬を投与する場合，INH 8 mg/kgBW/日(最大300 mg/日)による9カ月間の治療が推奨されている¹⁴⁾。また，ネフローゼ症候群に用いられる薬剤との相互作用を考慮して，リファンピシンの投与は避けるべきである。

表 4 シクロスポリンとほかの薬剤の相互作用(主要なもののみ記載)

【併用禁忌薬剤】

生ワクチン, タクロリムス(外用剤を除く), ピタバスタチン, ロスバスタチン, ボセンタン, アリスキレン, アスナプレビル, バニプレビル, グラゾプレビル, ペマフィブラート, (肝臓または腎臓に障害のある患者での) コルヒチン

【注意を要する併用薬剤】

・シクロスポリン濃度を上昇させる薬剤

アゾール系抗真菌薬, クラリスロマイシン, エリスロマイシン, 非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬(ベラパミル, ジルチアゼム), グレープフルーツジュース, アミオダロン, 高用量副腎皮質ステロイド薬, ノルフロキサシン, 卵胞・黄体ホルモン薬, ダナゾール, アロプリノール, メトクロプラミド, 他

・シクロスポリン濃度を低下させる薬剤

リファンピシン, チクロピジン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, プロブコール, テルビナフィン, セイヨウオトギリソウ, 他

・腎障害の副作用を有する薬剤

ガンシクロビル, 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), 他

4) 免疫抑制薬

免疫抑制薬がネフローゼ症候群の治療に用いられるのは, ①ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群, ②ステロイド依存性ネフローゼ症候群, ③頻回再発型ネフローゼ症候群, ④ステロイドの高用量使用による副作用のためステロイドが十分量使用できない, などの場合である。

ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は下記に分類される。わが国では, シクロスポリン, ミゾリビン, シクロホスファミドに加え, 2014年8月より難治性のネフローゼ症候群(小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症し, ステロイド感受性を示す患者で, 頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に対して, リツキシマブが保険適用となった。タクロリムス, アザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル, クロラムブシル(日本未発売)など, ほかの免疫抑制薬の多くは原発性糸球体疾患に保険適用をもたない。

- 1) カルシニューリン阻害薬: シクロスポリン, タクロリムス,
- 2) 代謝拮抗薬: アザチオプリン, ミゾリビン, ミコフェノール酸モフェチル,
- 3) アルキル化薬: シクロホスファミド, クロラムブシル,
- 4) 生物学的製剤: リツキシマブ,

1. シクロスポリン(cyclosporine : CsA)

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^{2+} -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, CsA 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, これまで蛋白尿に関わる糸球体上皮(足細胞)障害を誘発する T 細胞の活性化を CsA 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による活性化 T 細胞核内因子(nuclear factor of activated T-cells : NF-AT)の脱リン酸化を CsA 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¹⁵⁾。

有効性の報告

頻回再発型ネフローゼ症候群¹⁶⁾, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する FSGS¹⁷⁾, MN¹⁸⁾で有効性が示されている。

禁忌

- ・併用禁忌は多数あり(表 4 に記載)。
- ・神経ベーチェット病の患者。

【妊婦, 産婦, 授乳婦などへの投与】

- ・治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与。
- ・本剤投与中は授乳を避けさせること。(母乳中へ移行するとの報告あり)

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¹⁹⁾。必要有効最小量を6カ月投与し、有効な場合、1年は継続する。頻回再発型ネフローゼ症候群では中止できない場合もあり、長期投与を余儀なくされることもある。また、止むを得ない場合にはステロイド抵抗性と同様、3 mg/kgBW/日までの増量は可能と思われる。一般的にはステロイドに併用するが、糖尿病などでステロイドが使用できないときは単独投与されることもある。しかし、成人微小変化型ネフローゼ症候群の初発例・再発例に対するシクロスポリン単独投与は一定の尿蛋白減少効果があるものの、ステロイド併用に比べて寛解率が劣り、寛解までの時間も有意に長いという報告がある²⁰⁾。また、膜性腎症に対する単独投与では、ステロイドとの併用に比べて再発が多いというデータもある²¹⁾。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ある^{22~27)}。その場合には、初期量を2 mg/kgBW/日からとし、後述のように血中濃度を測定して、増量が必要であれば3 mg/kgBW/日までの範囲で投与量を調節する。ただし、C2レベル(後述)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。

薬物動態

CsA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。CsA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、食後投与において吸収遅延が疑われる場合に食前投与に変更後に吸収が改善した報告がある。食前投与では、ほぼ均一なAUC0~4(area under the blood concentration curve 0~4)が得られるとともに、ピーク値(Cmax)となる服用後1~2時間の血中濃度(C1~C2)とAUC0~4が相関することも明らかになった^{23~25)}。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る。C2 600~1,200 ng/mLで有効であったという報告がある²²⁾が、測定法による誤差²⁸⁾や吸収の違いによる個人差などがあるため、治療効果、副作用の出現の有無を確認しながら、慎重に投与量を設定する必要がある。

なお、AUC0~4は簡易計算式(台形法)

$$\begin{aligned} \text{AUC}_{0\sim4} &= 1/2 \{(C_0 + C_1) + (C_1 + C_2) + (C_2 + C_3) + \\ &\quad (C_3 + C_4)\} \\ &= 1/2(C_0 + C_4) + C_1 + C_2 + C_3 (\text{ng/hr/mL}) \end{aligned}$$

で算出できる。

ほかの薬物との相互作用

CsAは多くの薬剤と相互作用がある(表4)。

副作用

腎障害、肝障害、高血圧、耐糖能障害、高尿酸血症、高カリウム血症、低マグネシウム血症、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、必要に応じて再生検で腎毒性を評価することが勧められている¹⁹⁾。CsA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。CsA単独で発癌性があるかどうか十分には解明されていないが、長期使用する場合は、悪性腫瘍の出現に注意をする必要がある。

2. タクロリムス(tacrolimus : TAC)

TACは原発性糸球体疾患によるネフローゼ症候群に対する保険適用はないが、ループス腎炎(ステロイド薬の投与が効果不十分、または副作用により困難な場合)に対する適用がある。

作用機序

TACはカルシニューリン阻害薬(calcineurin inhibitors : CNI)の1つで、CsAとほぼ同様の作用機序であるが、その免疫抑制作用はCsAより一般的には強いとされる。

有効性の報告

ステロイド依存性のMCNS²⁹⁾やFSGS³⁰⁾に対して有効性が報告されている。

禁忌

【妊婦、産婦、授乳婦などへの投与】

- ・治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与。
- ・投与中は授乳しないことが望ましい。（母乳中へ移行するとの報告あり）
- ・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³¹⁾。

使用方法

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。

薬物動態

血中半減期は 8 時間。TAC の血中濃度は内服 12 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 5～10 ng/mL に保つようにする。

ほかの薬物との相互作用

CsA とほぼ同様である。併用禁忌薬は生ワクチン、CsA、ボセンタン、カリウム保持性利尿薬である。

副作用

腎障害、高カリウム血症、耐糖能障害、中枢神経障害などがある。

3. アザチオプリン (azathioprine : AZP)

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。

有効性の報告

免疫抑制作用は弱い副作用も軽度であるため、シクロホスファミドの後療法などで、寛解維持薬として使用される³²⁾。

禁忌

- ・白血球数 3,000/mm³以下の患者。

【妊婦、産婦、授乳婦などへの投与】

- ・治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与。
- ・投与中は授乳しないことが望ましい。（母乳中へ移行するとの報告あり）

使用方法

ステロイドとともに 50～150 mg/日 (分 1～2) で使用される。長期間 (1～2 年) 投与も可能である。（保険適用外）

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。
- ・肝代謝性薬物であり、腎機能低下時に減量の必要はない。

ほかの薬物との相互作用

生ワクチンは禁忌である。アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットが併用禁忌となっている。キサンチンオキシダーゼ阻害薬や、カプトプリル、ペニシラミン、メサラジン、サラズルファピリジンとの併用で骨髄抑制が増強する可能性があり、併用禁忌となっている。特に、カプトプリルとの併用では、貧血に注意すべきである。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。

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)

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。

有効性の報告

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群患児を対象としたランダム化比較試験で再発抑制効果が示されている³³⁾ほか、高用量ミゾリビンによる再発抑制効果も報告されている³⁴⁾。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³⁵⁾、Saito らは、膜性腎症においてそれを裏づける結果を報告した³⁶⁾。また、ステロイド薬のみでは治療困難なループス腎炎に対する保険適用もある。

禁忌

- ・白血球数 3,000/mm³以下の患者。
- ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人。

【授乳婦への投与】

- ・授乳婦に投与しては、授乳を中止させる。

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³⁵⁾。MZRが効果を発現するには 1.1 μg/mL以上の血中濃度が必要と考えられる。しかし、1回 50 mg を 1日 3回投与では有効濃度に達しない可能性があり、150 mg 1日 1回投与^{36,37)}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。保険適用上は 150 mg/日までとされている。

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%。

他の薬物との相互作用

生ワクチンは併用禁忌である。

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)

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のち、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。

有効性の報告

欧米では、ループス腎炎や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入、維持に有効とされ、わが国においては 2015年 7月よりループス腎炎に対する保険適用が追加された。また、原発性糸球体疾患については、小児 MCNS、FSGS、MN における治療成績が報告されているが、CsA よりも有意に有効であるとする報告はなく、基本的に CsA やシクロホスファミドが継続できない例に使用されることが多い。(保険適用外)

禁忌

- ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人。

【授乳婦への投与】

- ・授乳婦に投与しては、授乳を中止させる。

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。

薬物動態

MMF は活性体の MPA は、90%以上が肝代謝であるが、重度の腎機能低下患者 (eGFR < 25 mL/分/1.73 m²) においては、不活性代謝物であるグルクロン抱合体 (MPAG) の腎排泄が低下して胆汁からの排泄率が増加し、それが腸管内の β-グルクロニダーゼによる MPA への再変換を経て再度吸収されること (腸肝循環) により血中濃度が高くなるため、減量が必要である。

ほかの薬物との相互作用

生ワクチンは併用禁忌である。以下の薬剤との併用には注意が必要である。

- ①MMF の血中濃度を上昇させる薬剤 (アシクロビル、ガンシクロビルなど)。
- ②MMF の血中濃度を低下させる薬剤 (CsA、コレステラミン、Mg および Al 含有制酸薬、セベラマー、シプロフロキサシン、リファンピシンなど)。
- ③MMF との併用により効果が減弱する薬剤 (不活化ワクチン)。

副作用

消化器症状 (下痢、嘔気、腹痛)、汎血球減少、感染症、催奇形性、悪性腫瘍などがある。日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会からは、治療前、治療中、治療後 6 カ月は避けるべきとのステートメントも出されている。

6. シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA)

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。

有効性の報告

活動性の高いループス腎炎、膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。Ponticelliらによる頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の再発抑制効果に関する検討では、シクロスポリンとともにシクロホスファミドの有効性が示唆される結果であった³⁸⁾。また、その他にも成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する寛解維持効果が後ろ向き観察研究で報告されている^{39,40)}。膜性腎症については、わが国における難治性ネフローゼ症候群に関する多施設共同後ろ向き研究でステロイド単独治療を上回る成績は得られなかったが⁴¹⁾、わが国の前向きコホート研究⁴²⁾や、欧米の報告⁴³⁾でもCPAは膜性腎症に対して有効であるとされている。最近の観察期間10年以上のメタ解析でも、CPA投与群がCNI投与群と比較して、再発率が低く、長期腎機能が維持されていた⁴⁴⁾。

禁忌

【妊婦、産婦、授乳婦などへの投与】

- ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
- ・授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。(乳汁中に分泌されることが報告されている)

使用法

a) 経口

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

b) 点滴静注(IVCY)

経口法とほぼ同等の効果で、副作用はIVCYのほうが少ないとされる⁴²⁾。わが国ではCPA 500 mgまたは500 mg/m²を月1~2回、1時間以上かけて点滴静注する。

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。

ほかの薬物との相互作用

ペントスタチンとの併用で錯乱・呼吸困難・低血圧・肺水腫などが認められ、心毒性により死亡したとの報告があり、併用禁忌となっている。CPAは肝臓のチトクロムP-450(CYP)で代謝され活性型となるため、CYPの酵素誘導を起こす薬剤(バルビツール、アルコール、フェニトイン、リファンピシン)では薬理作用や毒性が高まる可能性がある。また、アロプリノールとの併用で骨髄抑制が増強する。

副作用

骨髄抑制による白血球減少、悪性腫瘍の発現率が用量依存性に上昇するため、投与総量を10 g以内にするのが望ましい。小児および生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、男女ともに性腺機能障害のリスクを考慮する必要がある。男性では投与60日を超えると、精子減少症が発生するリスクがあり、投与総量の抑制や他薬の使用を検討する。

投与後2~3週で出現しやすい白血球減少(白血球数3,500/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⁴⁶⁾。

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^{47,48)}、経口投与では連日曝露のため危険性がさらに高くなる。予防法として、経口法では朝に服用し日中水分を十分とり、就寝前は排尿して膀胱を空にすることが勧められる。IVCY法では補液を十分行い尿量を確保する。アクロレインと結合し無毒化するメスナ^{49,50)}やビタミンCの併用も有効とされる。

7. リツキシマブ(rituximab)

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。

有効性の報告

小児の頻回再発型あるいはステロイド依存型ネフローゼ症候群への有効性が報告され⁵¹⁾、2014年8月に、小児期発症のステロイド依存性・頻回再発型ネ

フローゼ症候群に保険適用となった、RTX 単回投与(375 mg/m², 最大 500 mg)を半年ごとに 4 回投与する前向き研究で再発、ステロイド投与量の減少が認められた⁵²⁾。近年、成人患者における有効性・安全性を示唆する多数の報告がなされている^{53,54)}。

禁忌

【妊婦、産婦、授乳婦などへの投与】

- ・妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。
- ・授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。(乳汁中に分泌されることが報告されている)

使用方法

小児には 375 mg/m²/回(最大 500 mg/回)4 回投与(週 1 回)で使用されるが、成人において、わが国では前述のように 375 mg/m²/回(最大 500 mg/回)、半年ごと 4 回投与⁴⁹⁾、海外では 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与が有効との報告がある⁵⁰⁾。しかし、投与量や投与回数についてはまだ確立されていない。

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。

副作用

投与開始後 30 分～2 時間後より infusion reaction (アナフィラキシー様症状・肺障害・心障害などを含む)が出現することがあり、特に初回投与時には高頻度にみられるため、予防策を行い慎重に観察する必要がある。その他、汎血球減少、感染症、多発性白質脳症、B 型肝炎キャリアからの再燃などが報告されている。

5) 今後の研究課題

ステロイド、免疫抑制薬はネフローゼ症候群の基本的な薬剤として使用されているが、以下の点についてさらに検討が必要と思われる。

- 1) ステロイド投与法の違い(経口連日、経口隔日、静注、パルス療法)による効果、副作用の比較。
- 2) ステロイド・免疫抑制薬の減量法・中止基準。
- 3) 各種免疫抑制薬間での効果、副作用の比較。
- 4) 薬剤の血中モニタリング法の開発。

- 5) 薬剤代謝酵素の SNP と有効性、副作用との関連。
- 6) 薬剤抵抗性の機序。
- 7) 投与前の薬剤感受性指標の確立。

◆ 引用文献

1. 佐藤文三. 佐藤文三(編):ステロイド薬の選び方と使い方. 南江堂, 1999:9-24.
2. Yan K, et al. *Kidney Int* 1999; 56: 65-73.
3. 小林 豊. 榎野博史(編):プラクティカル内科シリーズ 10 腎炎・ネフローゼ. 南江堂, 2000. p53-60.
4. Shinzawa M, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1040-8.
5. Cooper MS, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
6. Jung C, et al. *Med J Aust* 2008; 188: 409-13.
7. 川合真一. 川合真一(編):ステロイドの上手な使い方, 永井書店, 2004. p16-22.
8. T. W. Hale: *Hale's Medications and Mothers' Milk* 2019. Eighteenth Edition.
9. 伊藤真也, 村島温子(編):薬物治療コンサルテーション 妊婦と授乳, 改訂 2 版, 南山堂, 2014.
10. 近藤大介, 他. *内科* 2004; 94: 41-5.
11. 折茂 肇. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. 2015: 138-9.
12. Masclee GM, et al. *Gastroenterology* 2014; 147: 784-92.
13. 坪内博仁, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン(改訂版):厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝炎疾患の治療の標準化に関する研究」班. 2011.
14. 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* 2019; 10: 515-8.
15. Mathieson PW. *N Engl J Med* 2008; 359: 2492-4.
16. Ponticelli C, et al. *Kidney Int* 1993; 43: 1377-84.
17. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-6.
18. Cattran DC, et al. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
19. 高久史磨, 他(監):シクロスポリン, 日本医薬品集 医療薬 2011 年版. じほう, 2010. p1095-102.
20. Matsumoto H, et al. *Intern Med* 2004; 43: 668-73.
21. Alexopoulos E, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127-32.
22. Shirai S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 123-9.
23. Kusaba T, et al. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 52-8.
24. Shirai S, et al. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 283-90.
25. Takeda A, et al. *Nephrology* 2007; 12: 197-204.
26. 齊藤喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2010: 99-109.
27. 武田朝美, 他. *腎と透析* 2005; 59(増刊号): 242-6.
28. 打田和治. *今日の移植* 2009; 22: 632-8.
29. Li X, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1919-25.
30. Segarra A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 655-62.
31. 萩原大二郎, 他. *今日の移植* 2004; 17: 451-5.
32. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
33. Yoshioka K, et al. *Kidney Int* 2000; 58: 317-24.
34. Fujieda M, et al. *Clin Nephrol* 2008; 69(3): 179-84.
35. Shibasaki T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 117-26.
36. Saito T, et al. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 961-70.

37. Mizutani A, et al. Clin Exp Nephrol 2019 ; 22 : 244-50.
38. Ponticelli C, et al. Nephrol Dial Transplant 1993 ; 8 : 1326-32.
39. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996 ; 11 : 2192-201.
40. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986 ; 29 : 1215-23.
41. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-7.
42. Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3082-8.
43. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 444-50.
44. Maria S, et al. PLoS ONE 2019 ; 14 : e0217116
45. Illei GG, et al. Ann Intern Med 2001 ; 135 : 248-57.
46. Imai H, et al. Nephrol Dial Transplant 1994 ; 9 : 1240-9.
47. Cox R, et al. Carcinogenesis 1988 ; 9 : 463-5.
48. Bryant BM, et al. Lancet 1980 ; 2(8196) : 657-9.
49. Vose JM, et al. J Clin Oncol 1993 ; 11 : 1306-10.
50. Hows JM, et al. Br J Cancer 1984 ; 50 : 753-6.
51. Iijima K, et al. Lancet 2014 ; 384 : 1273-81.
52. Takei T, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 1225-32.
53. Iwabuchi Y, et al. Medicine Medicine 2014, 29 : 1-7.
54. Roberta Fenoglio, et al. Oncotarget 2018 ; 9 : 28799-804.
55. Hofstra JM, et al. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 2100-2.

患者アンケート調査

本ガイドラインにて採用したクリニカルクエスチョン(CQ)について、患者視点でのアウトカムの重要度を知ることが目的として、アンケート調査を実施した。

対象は、一次性ネフローゼ症候群と診断されたことのある成人とし、自己記入式のウェブアンケートにて調査した。対象者のリクルートには、SNS (social network service, ネフローゼ症候群患者会 Twitter やブログなど) を利用した。2019年7月1日～6日の間にアンケートを公開し、198人から回答を得た。

年齢の中央値は34歳(四分位範囲26～44歳)、発症時年齢の中央値は25歳(15～37歳)、罹病期間の中央値は5年間(2～12年間)、女性は119人(60%)であった。「現在も通院中である」と回答した人は189人(95%)、再発回数の最頻値は3回以上(101人、51%)であった。ネフローゼ症候群の病型は、微小変化型139人(70%)、巣状分節性糸球体硬化症28人(14%)、膜性腎症10人(5%)であった。薬剤使用歴は、ステロイド193人(97%)、シクロスポリン122人(62%)、リツキシマブ38人(19%)、ミゾリビン35人(18%)であった。

パネル会議にて系統的レビューの評価対象として採用したアウトカムは、全死亡、腎死(透析導入・移植)、ネフローゼ症候群の再発、ネフローゼ症候群の寛解、腎機能低下、Quality of Life(QOL)、日常生活動作(ADL)、入院期間・回数、薬剤の副作用(感染症など)であった。重要であることが自明と思われる全死亡、腎死は評価対象外とし、それら以外のアウトカムについて、患者視点での重要性を2つの質問を用いて評価した。

まず、各アウトカムについて、どの程度大切と考えるか、5段階評価(とても大切だ～全く大切でな

い)で回答を得た。アンケート内では、各アウトカムは平易な文章で表記した(図4)。QOLは、精神的な面と社会的な面について、それぞれ「精神的に落ち込まないこと」(QOL精神面)、「社会生活がさまたげられないこと」(QOL社会面)という項目とした。副作用については、合併症の発生(合併症)と容姿の変化(容姿)に関する質問に分けた。結果を図4に示す。

すべてのアウトカムについて、約7割以上が「大切だ」もしくは「とても大切だ」と回答していた。

2つ目に、前出のアウトカムのうち、最も大切なものから3つ選択する質問を設けた。これは、推奨決定に際して、相対的に重要性の高い重大なアウトカムを選定する必要性があったためである。ネフローゼ症候群の再発(78%)、腎機能低下(56%)、ネフローゼ症候群の寛解(46%)、QOL社会面(35%)、合併症(31%)、容姿(23%)、QOL精神面(20%)、ADL(8%)、入院期間(1%)の順となった(図5)。

今回の調査の限界点として、リクルート方法がSNSであったため、特に、若年層、微小変化型ネフローゼ症候群、再発回数の多い人に偏った回答となった点に注意が必要である。各CQの推奨決定においては、この限界点を踏まえて、アウトカムの重篤性や当該疾患における発生頻度を考慮に入れて、アウトカムの重要度を設定した。

アンケートでは、患者視点での診療上の問題点を知る目的で、上記の他に「ネフローゼ治療であなたが特に困っていること(困っていたこと)を教えてください」、「ネフローゼの治療であなたが特に不安であること(不安だったこと)を教えてください」という自由記述で回答を得る質問(複数項目回答可)を設定した。困っていることについては、副作用による容姿の変化(22%)、副作用全般(19%)、病勢の悪化

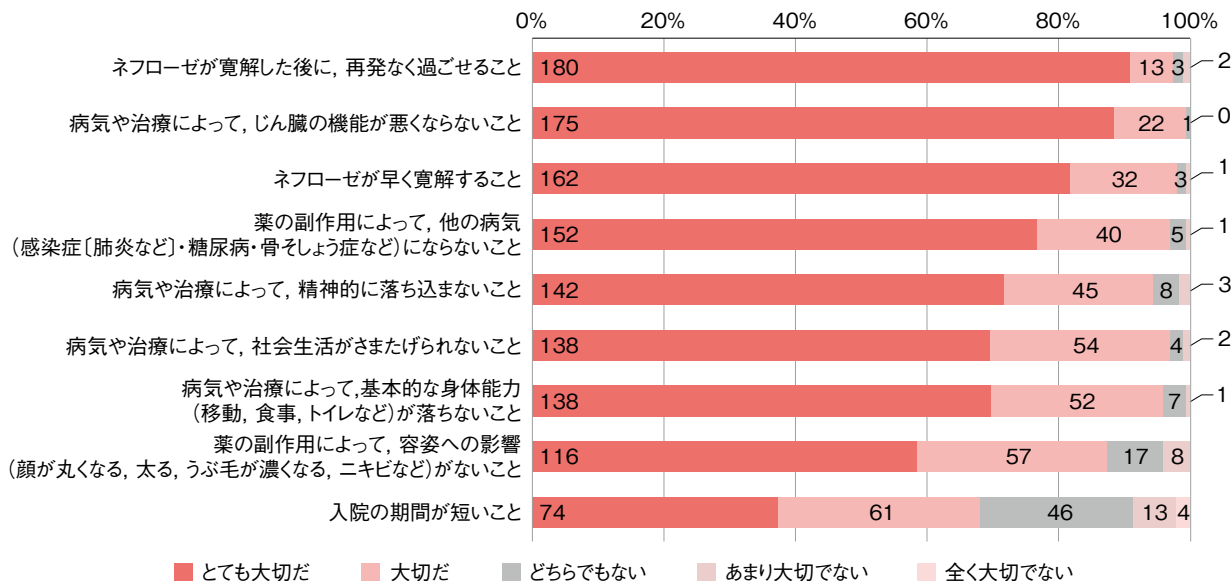


図4 アウトカムの重要性：5段階評価(198人)

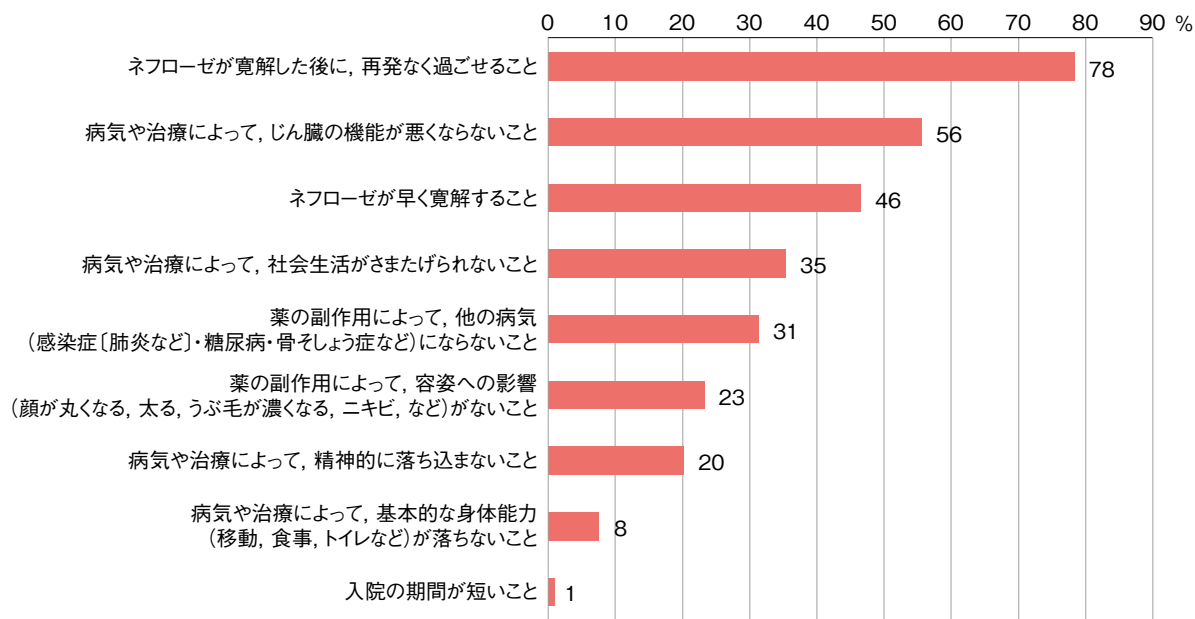


図5 アウトカムの重要度：最も大切なものから3つ選択(198人)

(16%)、疲れやすさ(11%)、治療方針(10%)、仕事・子育て(8%)、精神面での副作用(6%)などが挙げられた。また、不安であることに関しては、治療の長期化(27%)、副作用全般(14%)、治療方針(10%)、医療者の診療体制(9%)、病勢の悪化(6%)、

薬の多さ(6%)などが挙げられた。診療において、ネフローゼ症候群の治療反応のみならず、治療による副作用、治療方針の医療者・患者間での共有、患者の社会生活への配慮が重要と考えられる。

医療コスト

ネフローゼ症候群において医療経済評価を行った研究は存在するが^{1,2)}、本ガイドラインで採用したクリニカルクエスチョン(CQ)に関する医療経済評価を行った研究は存在しなかった。ネフローゼ症候群の治療における患者視点のコストには、指定難病医療費助成制度が大きく関わるため、本章では2019年11月現在の当該制度の概要についてまとめる。

一次性ネフローゼ症候群での助成対象者は、一次性ネフローゼ症候群の確定診断がなされた患者において、重症判定された場合、もしくは軽症でも高額な医療を継続することが必要な場合(軽症高額該当)とされている^{a,b)}。

ここで、重症とは、次の1)~4)のいずれかを満たす場合である。

- 1) 診断後、一度も完全寛解(尿蛋白0.3 g未満/日)に至らない場合
- 2) ステロイド依存性あるいは頻回再発型を呈する場合

3) CKD重症度分類の赤枠に該当する場合(図6の赤枠に該当する場合)

4) 蛋白尿0.5 g/gCr以上の場合

また、軽症高額該当とは、指定難病に係る医療費総額が33,330円/月を超える月が、年に3カ月以上ある場合である。

助成対象として認定を受けるためには、対象者が都道府県・指定都市に申請を行う必要がある。申請に必要とされる診断書は、都道府県・指定都市から指定を受けた指定医に限り作成することができる。

助成内容の概要は、①医療費の窓口負担が3割から2割となる(もともと1割、あるいは2割負担の人はそのまま)、②所得に応じて、自己負担額の月額の上限が設定される、③1カ月の医療費総額が50,000円を超える月が年に6回以上ある場合は、自己負担上限額が減額される(「高額かつ長期」というものである^{a)}。

助成対象となるのは、都道府県から指定された指

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量(g/日) 尿蛋白/Cr比(g/gCr)		正常 0.15未満	軽度蛋白尿 0.15~0.49	高度蛋白尿 0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または 高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常または 軽度低下	60~89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度~ 中等度低下	45~59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度~ 高度低下	30~44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15~29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

図6 指定難病医療費助成制度 重症判定

定医療機関^{c)}で行った治療に限られる。また、医療費助成の対象となるのは、指定医療機関での難病の保険診療や保険調剤に関わる自己負担、訪問看護ステーション・介護保険の医療系サービス(訪問看護、訪問リハビリなど)の利用者負担額となる^{d)}。一方で、認定された難病以外の病気の医療費、指定医療機関以外で受けた治療の医療費、入院時の食事療養費、差額ベッド代、臨床調査個人票などの文書料、保険外診療でかかった費用など、助成対象とならない費用もあるため、注意が必要である。

保険適用内の検査や治療であり、かつ助成対象となっても、患者自己負担は発生するため、その受け入れは個人によって異なるものと推測される。そのため、各CQの保険適用内の治療についても、患者視点での受け入れは、原則、一概にいけないものと判断した。

なお、本項の助成に関する情報は、改定の可能性があるため、最新情報については難病情報センター

ウェブサイト(<http://www.nanbyou.or.jp/>)の参照を推奨する。また、判断が難しい条件もあることから、医療従事者は当該患者に指定医療機関の患者相談窓口で説明を受けるよう促すことが望ましい。

◆ 参考資料

- a. 難病情報センター, 医療助成費制度, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>, 2019年11月30日アクセス.
- b. 難病情報センター, 一次性ネフローゼ症候群, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4516>, 2019年11月30日アクセス.
- c. 難病情報センター, 難病指定医療機関一覧, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5308>, 2019年11月30日アクセス.
- d. 難病情報センター, FAQ 代表的な質問と回答例, <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1383>, 2019年11月30日アクセス.

◆ 引用文献

1. Hamilton P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2018 ; 33(12) : 2145-55.
2. Takura T, et al. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 46036.

索引

A	azathioprine : AZP 71	U	Underfilling 説 4	ケ	経口投与 65
B	B 型肝炎再活性化と既感染に対する予防 68	ア	アウトカム志向的分類 4	血液検査所見異常 16	血栓形成 68
C	C3 腎症 11	アウトカムの重要性 77	悪性腫瘍 44	血栓症 13,43	血中自己抗体の血中濃度 19
cyclophosphamide : CPA 72	アザチオプリン 71	安静・運動制限 64	アルキル化薬 69	検査所見 15	
cyclosporine : CsA 69	イ	コ	安静・運動制限 64	高血圧 13	高齢者(65歳以上)の各病型別寛解率 35
F	易感染性 67	高血圧 13	イ	高齢者(65歳以上)の各病型別寛解率 35	骨粗鬆症 67
FSGS の病因分類 9	移植後再発 22	高血圧 13	一次性ネフローゼ症候群の検査所見 16	サ	再発例 49,50
J	一般向けサマリー 28,55,57,60	高血圧 13	一般向けサマリー 28,55,57,60	作用機序 65	
J-RBR における高齢者(65歳以上)での各病 型別での死亡 41	遺伝カウンセリング 24	高血圧 13	遺伝カウンセリング 24	シ	糸球体性血尿 15
J-RBR における高齢者(65歳以上)の各病型 別合併症 42	遺伝カウンセリング体制の整備 25	高血圧 13	遺伝学的検査 21	資金源 X	シクロスポリン作用機序 69
J-RBR に登録されたネフローゼ症候群 31	遺伝学的検査の適応 25	高血圧 13	遺伝学的検査の適応 25	シクロスポリンとほかの薬剤の相互作用 69	シクロホスファミド 72
JNSCS と J-RBR の MCNS(MCD) 32	遺伝子異常 22	高血圧 13	遺伝子異常 22	脂質異常症 5,68	社会的意義 viii
JNSCS における各病型別合併症 42	エ	高血圧 13	エ	主要構成疾患の疾患概念 8	消化性潰瘍 68
JNSCS における各病型別寛解率 35	エネルギー摂取量 63	高血圧 13	エネルギー摂取量 63	症候学・臨床症状 13	小児ネフローゼ症候群の定義 2
JNSCS における各病型別での死亡 41	カ	高血圧 13	カ	使用法 65	初期治療 52
M	ガイドライン作成の実際 ix	高血圧 13	ガイドライン作成の実際 ix	食事療法 62	腎炎型とネフローゼ型 15
MCNS(MCD), MN, FSGS の年齢分布 32	隔日投与 66	高血圧 13	隔日投与 66	腎外合併症 24	新規ネフローゼ症候群受療患者数 30
mizoribine : MZR 71	合併症発生率 41	高血圧 13	合併症発生率 41	腎機能低下 5	心血管病 42
mycophenolate mofetil : MMF 72	カルシニューリン阻害薬 69	高血圧 13	カルシニューリン阻害薬 69	腎性ナトリウム貯留説 5	腎組織の抗原染色性 19
O	寛解率・再発率 34	高血圧 13	寛解率・再発率 34	診断基準 1	診断に関する CQ 27
OMIM 登録番号 23	患者アンケート調査 76	高血圧 13	患者アンケート調査 76	腎予後 24	
Overfilling 説 5	感染症 6,41	高血圧 13	感染症 6,41		
P	キ	高血圧 13	キ		
PLA2R 18	急性腎障害 5	高血圧 13	急性腎障害 5		
R	急性腎不全 44	高血圧 13	急性腎不全 44		
rituximab 73	凝固亢進状態 6	高血圧 13	凝固亢進状態 6		
T	凝固線溶系異常 6	高血圧 13	凝固線溶系異常 6		
T-SPOT 検査陽性 68	胸腹水 13	高血圧 13	胸腹水 13		
tacrolimus : TAC 70	禁忌 65	高血圧 13	禁忌 65		
THSD7A 18	ク	高血圧 13	ク		
	クオンティフェロン検査 68	高血圧 13	クオンティフェロン検査 68		

ス	治療に関する CQ	54	ホ	本ガイドラインが対象とする患者	ix	
ステロイド依存例	49,50	テ	本ガイドラインが対象とする疾患	ix		
ステロイド精神病	68	低アルブミン血症	4	本ガイドライン作成の背景	viii	
ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	21	定義・構成疾患・病態生理	1	本ガイドライン作成の目的	viii	
ステロイド抵抗性ネフローゼの治療	4	低蛋白血症	4	マ		
ステロイド抵抗例	49,50	ト	膜性腎症	10,36,39,40,58		
ステロイド糖尿病	68	動静脈血栓症	6	膜性腎症(MN)の治療アルゴリズム	53	
ステロイドと他の薬剤の相互作用	67	特異的治療法	25	膜性腎症の治療	52	
ステロイドの副作用	67	ニ	膜性増殖性糸球体腎炎	10,37,40		
ステロイドパルス療法	66	二次性糸球体疾患との鑑別	5	慢性腎臓病	5	
セ		尿異常	13	ミ		
生活指導	62,64	尿所見異常	15	ミコフェノール酸モフェチル	72	
成人ネフローゼ症候群の診断基準	1	尿沈渣	15	ミソリピン	71	
成人のネフローゼ症候群	27	ネ	ネフローゼ症候群原因遺伝子, 蛋白, 遺伝形 式	23	メ	
成人の微小変化型ネフローゼ症候群の再発患 者	54	ネフローゼ症候群と遺伝子	21	免疫異常症	6	
成人発症ステロイド抵抗性ネフローゼ症候 群	22	ネフローゼ症候群発生数の推移	31	免疫血清学的異常	16	
生物学的製剤	69	年齢別・病因別割合	30	免疫抑制薬	22,69	
生命予後と死因	40	年齢別の割合	32	ヤ		
先行感染	14	ハ	薬剤の作用機序と副作用	65		
潜在性結核感染症患者に対する予防	68	バイオマーカー	66	薬物動態	66	
ソ		バイオマーカーによる疾患の細分化	18	ユ		
巣状分節性糸球体硬化症	9,35,39,40,56	発症様式	14	有効性の報告	65	
巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療	50	発生率	30	有病割合	30	
巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療アル ゴリズム	51	ヒ	微小変化型ネフローゼ症候群	8,34,39,40,54		
想定される利用者	viii	微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)の治 療	48	ヨ		
タ		病態理解の進歩	18	予後・合併症	39	
体液量過剰	13	頻回再発例	49,50	リ		
代謝拮抗薬	69	フ	副作用	67	利益相反	x
大腿骨骨頭壊死	68	副腎皮質ステロイド	65	リツキシマブ	73	
タクロリムス	70	副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性	66	臨床実態と診断能	19	
たんぱく質制限	63	浮腫	4,13	レ		
蛋白尿	15	チ	連日投与	65		
チ		治療アルゴリズム	48	ワ		
治療効果判定基準	1	治療抵抗性	53	ワクチン接種	64	

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 2020

定 価 本体 3,400 円 + 税
発 行 2020 年 8 月 25 日 第 1 刷発行
監 修 成田一衛・新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
編 集 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）難治性腎障害に関する調査研究班

発行者 株式会社 東京医学社
代表取締役 蒲原 一夫
〒 101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5
編集部 TEL 03-3237-9111 販売部 TEL 03-3265-3551
URL : <https://www.tokyo-igakusha.co.jp> E-mail : info@tokyo-igakusha.co.jp

印刷・製本 三報社印刷 株式会社

本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は（株）東京医学社が保有します。
ISBN 978-4-88563-726-1

乱丁、落丁などがございましたら、お取り替えいたします。
正誤表を作成した場合はホームページに掲載します。

JCOPY〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に出版者著作権管理機構（TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

© 2020 Printed in Japan

ISBN978-4-88563-726-1
C3047 ¥3400E



定価 (本体 3,400 円+税)

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**
2020



東京医学社
TOKYO IGAKUSHA