

# ネフローゼ症候群

## システマティックレビュー結果

### 膜性腎症の診断に関する CQ 1 のシステマティックレビュー

#### 1) エビデンスの収集と選定

MEDLINE, EMBASE, CENTRAL の 3 つのデータベースを使用して、本 CQ の対象論文を検索した。後述の検索式を用い、2018 年 10 月 31 日までの網羅的文献検索を施行した。PubMed より 360 件、EMBASE より 525 件、CENTRAL より 8 件の論文を抽出し、重複削除にて全体で 589 論文が抽出された。一次スクリーニング後にフルテキストレビューの対象となった 49 論文のうち、プロトコルの組み入れ基準に該当する成人ネフローゼ症候群を対象とした論文は存在しなかった。概ねネフローゼ症候群を対象とした報告(症例対照研究 1, コホート研究 1, 詳細不明 1) 3 論文<sup>1-3)</sup>を最終的にメタ解析の対象とした。

#### 2) エビデンスの評価と統合エビデンスの評価と統合

メタ解析の対象者数は計 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、特異度は、それぞれ、0.77(95%信頼区間 0.61-0.88), 0.95(0.87-0.98)であり、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ、15.4, 0.24 であった(図 1)。

エビデンス総体のバイアスリスク評価は、非コホート研究である 2 論文については、対象群の選定方法が不明確であり、選択バイアスのリスクが深刻と判断し 1 段階グレードダウンとした。対象論文にわが国の研究は含まれなかった。観察研究であるため、腎生検の適応がわが国の一般的なものと異なる可能性も否定できない。さらに対象論文の対象組み入れ基準ではネフローゼ症候群と限定されていなかったが、尿蛋白量の平均値および分散から、ほとんどの対象がネフローゼ症候群である可能性が高いと考え解析に含めた。そのため、わが国のネフロー

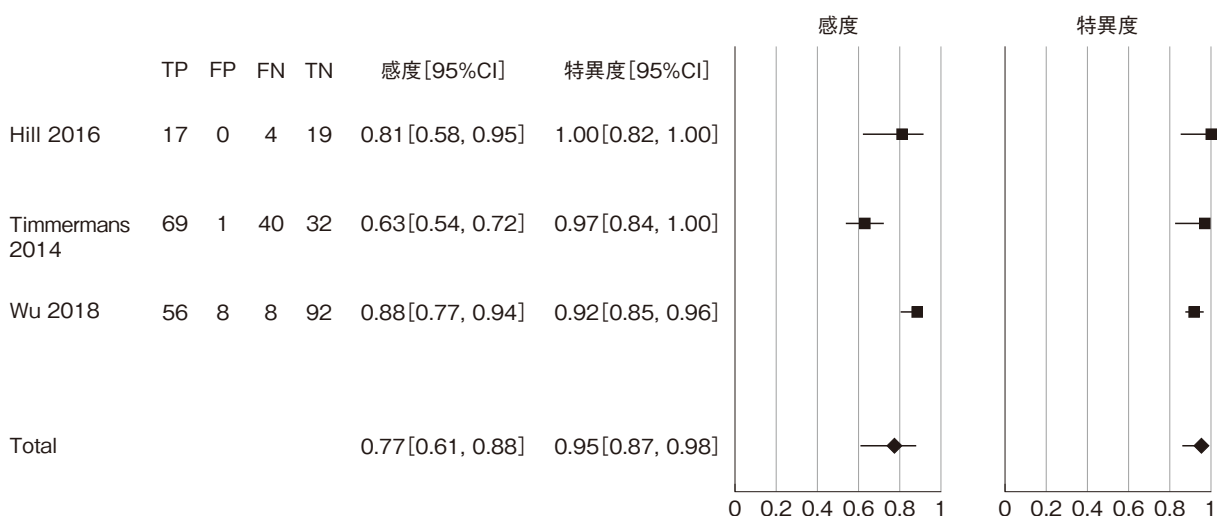


図 1 抗 PLA2R 抗体の一次性膜性腎症の診断に対する感度、特異度

ゼ患者における妥当性は高いとはいえず、非直接性は非常に深刻と判断した。不精確さについては研究サンプル数が少なく深刻と判断した。出版バイアスについてはRCT少数であり判定できなかった。このため、各アウトカムのエビデンスの確実性は、感度(真陽性/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。

### 3) システマティックレビュー・サマリー

一次性膜性腎症の診断に対する血清抗PLA2R抗体の感度、特異度は高く、陽性尤度比、陰性尤度比もトリアージテストとして十分な値であった。ただし、対象となった論文を検証した結果、エビデンスの確実性は非常に低いと考えられた。

#### ◆ 検索式

##### 【Medline(PubMed)】

- #1 Glomerulonephritis, Membranous [mh]
- #2 membranous [tiab] AND glomerulo\* [tiab]
- #3 membranous [tiab] AND nephropathy [tiab]
- #4 mgn [tiab]
- #5 imn [tiab]
- #6 Heymann Nephritis [tiab]
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8 Receptors, Phospholipase A2 [mh]
- #9 anti-phospholipase A2 receptor [tiab]
- #10 M-type phospholipase A2 receptor [tiab]
- #11 PLA2R [tiab]
- #12 aPLA2R [tiab]
- #13 anti-PLA2R [tiab]
- #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 #7 AND #14

##### 【CENTRAL】

- #1 Glomerulonephritis, Membranous [mh]
- #2 membranous [tiab] AND glomerulo\* [tiab]
- #3 membranous [tiab] AND nephropathy [tiab]
- #4 mgn [tiab]
- #5 imn [tiab]
- #6 Heymann Nephritis [tiab]
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8 Receptors, Phospholipase A2 [mh]
- #9 anti-phospholipase A2 receptor [tiab]
- #10 M-type phospholipase A2 receptor [tiab]
- #11 PLA2R [tiab]
- #12 aPLA2R [tiab]
- #13 anti-PLA2R [tiab]
- #14 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
- #15 #7 AND #14

## 微小変化型ネフローゼ症候群の治療に関するCQ 2のシステマティックレビュー

### 1) エビデンスの収集と選定

Medline(PubMed), EMBASE, CENTRAL, 医中誌webにおいて、後述の検索式にて2018年10月31日までの網羅的文献検索を施行した。この検索の結果、PubMedより224件、EMBASEより310件、CENTRALより167件、医中誌より340件の論文を抽出した。一次スクリーニングの結果、11件の論文が抽出され、二次スクリーニングの結果、1件の論文を採用した。

### 2) エビデンスの評価と統合(図2~図4)

アウトカムとしては、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。システマティックレビューの結果、1件(52人)のRCT(ステロイド+シクロスポリン vs ステロイド単剤)が採用となった<sup>5)</sup>。介入群では比較群と比べ、6カ月後までのネフローゼ症候群の再発はRR0.89(95%CI 0.43-1.81)、1カ月後までのネフローゼ症候群の寛解はRR1.25(1.00-1.56)であり、統計学的に有意ではなかったが、点推定値はいずれも望ましい効果をもたらす方向であった。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発症は両群ともにイベント発症がなく、6カ月後の腎機能低下(血清クレアチニン値の上昇)は平均値の差が-0.08 mg/dL/6カ月(-0.21-0.05)であり、点推定値は介入群を支持した。

バイアスのリスクは1カ月後までのネフローゼ症候群の寛解以外については1段階グレードダウンし深刻とした。結果の非一貫性はRCT1本のみを検討であり判定できなかった。非直接性は、1年後の評価を想定していたアウトカムであった1カ月後までのネフローゼ症候群の寛解以外を深刻とした。不精確さについては、研究サンプル数が少なく、すべてのアウトカムで2段階グレードダウンとした。出版バイアスはRCT1本のみを検討であり判定できなかった。以上より、重大なアウトカムのエビデンスの確実性は、「低」もしくは「非常に低」であり、望ましくない効果としての感染症は長期観察にて増え

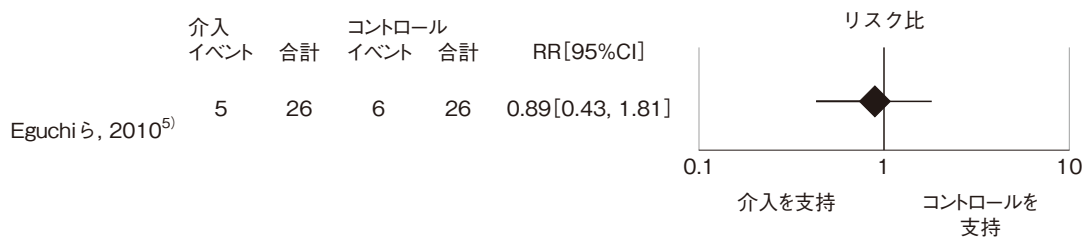


図2 フォレストプロット 6カ月後までのネフローゼ症候群の再発

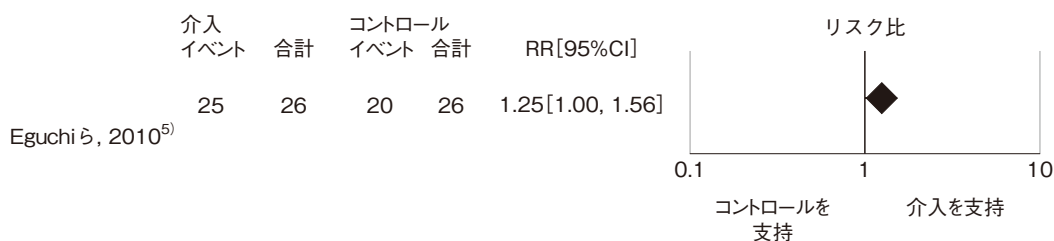


図3 フォレストプロット 1カ月後までのネフローゼ症候群の完全寛解

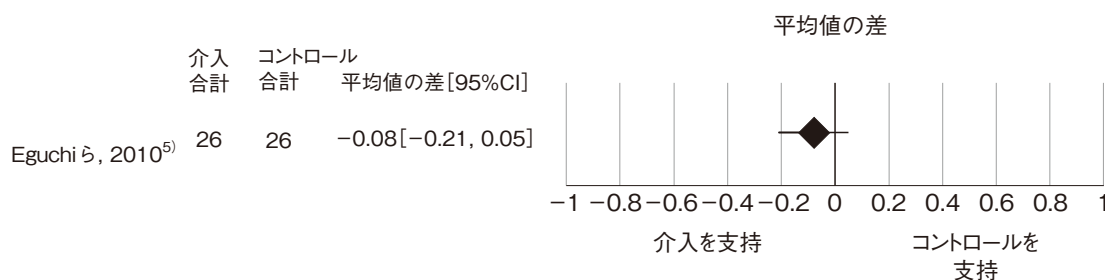


図4 フォレストプロット 6カ月後の腎機能低下(血清クレアチニン値の上昇)

ることが想定されるため、全体的なエビデンスの確実性は最も低いものを選択して「非常に低」とした。

### 3) システマティックレビュー・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、ステロイドとシクロスポリンの併用は、ステロイド単剤に比較して、統計学的有意とはならなかったが、6カ月後までのネフローゼ症候群の再発を減少させ、1カ月後までのネフローゼ症候群の寛解を増加させる傾向があった、望ましくない効果である6カ月後の腎機能低下についてもシクロスポリン併用を支持する傾向となった。ただし、バイアスのリスク、不精確性、非直接性から、エビデンスレベルは「とても低い」と判断した。

#### ◆ 検索式

【MEDLINE(PubMed)】

- #1. nephrosis, lipoid[mh]
- #2. Nephrotic Syndrome[mh]
- #3. minimal change[tiab]
- #4. lipoid[tiab]
- #5. #3 or #4
- #6. disease\*[tiab]
- #7. glomerulonephritis[tiab]
- #8. nephrosis[tiab]
- #9. Nephrotic Syndrome[tiab]
- #10. #6 or #7 or #8 or #9
- #11. #5 and #10
- #12. MCNS[tiab]
- #13. #1 or #2 or #11 or #12
- #14. recurrence[mh]
- #15. dependent[tiab]
- #16. recurrence[tiab]
- #17. recurrent[tiab]
- #18. relapse[tiab]
- #19. relapsing[tiab]
- #20. refractory[tiab]
- #21. recrudescence[tiab]
- #22. recrudescence[tiab]
- #23. #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22

- #24. #13 and #23
- #25. randomized controlled trial[pt]
- #26. controlled clinical trial[pt]
- #27. randomized[tiab]
- #28. placebo[tiab]
- #29. clinical trials as topic[mesh : noexp]
- #30. randomly[tiab]
- #31. trial[ti]
- #32. #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31
- #33. animals[mh] not humans[mh]
- #34. #32 not #33
- #35. #24 and #34

## 【EMBASE】

- S1. (EMB.EXACT.EXPLODE("lipoid nephrosis"))
- S2. (EMB.EXACT.EXPLODE("nephrotic syndrome"))
- S3. (ab("minimal change") or ti("minimal change"))
- S4. (ab(lipoid) or ti(lipoid))
- S5. S4 or S3
- S6. (ab(disease\*) or ti(disease\*))
- S7. (ab(glomerulonephritis) or ti(glomerulonephritis))
- S8. (ab(nephrosis) or ti(nephrosis))
- S9. (ab("Nephrotic Syndrome") or ti("Nephrotic Syndrome"))
- S10. S9 or S8 or S7 or S6
- S11. S10 and S5
- S12. (ab(MCNS) or ti(MCNS))
- S13. S12 or S11 or S2 or S1
- S14. (EMB.EXACT.EXPLODE("recurrent disease"))
- S15. (ab(dependent) or ti(dependent))
- S16. (ab(recurrence) or ti(recurrence))
- S17. (ab(recurrent) or ti(recurrent))
- S18. (ab(relapse) or ti(relapse))
- S19. (ab(relapsing) or ti(relapsing))
- S20. (ab(refractory) or ti(refractory))
- S21. (ab(recrudescence) or ti(recrudescence))
- S22. (ab(recrudescence) or ti(recrudescence))
- S23. S22 or S21 or S20 or S19 or S18 or S17 or S16 or S15 or S14
- S24. S23 and S13
- S25. ((ab(random\*) or ti(random\*)) or (ab(placebo\*) or ti(placebo\*))) or (ab(double NEAR/1 blind\*) or ti(double NEAR/1 blind\*))
- S26. S25 and S24

## 【CENTRAL】

- #1. MeSH descriptor : [nephrosis, lipoid]explode all trees
- #2. MeSH descriptor : [Nephrotic Syndrome]explode all trees
- #3. ("minimal change") : ti, ab, kw
- #4. (lipoid) : ti, ab, kw
- #5. #3 or #4
- #6. (disease\*) : ti, ab, kw
- #7. (glomerulonephritis) : ti, ab, kw
- #8. (nephrosis) : ti, ab, kw
- #9. ("Nephrotic Syndrome") : ti, ab, kw
- #10. #6 or #7 or #8 or #9
- #11. #5 and #10
- #12. (MCNS) : ti, ab, kw
- #13. #1 or #2 or #11 or #12
- #14. MeSH descriptor : [recurrence] explode all trees
- #15. (dependent) : ti, ab, kw

- #16. (recurrence) : ti, ab, kw
- #17. (recurrent) : ti, ab, kw
- #18. (relapse) : ti, ab, kw
- #19. (relapsing) : ti, ab, kw
- #20. (refractory) : ti, ab, kw
- #21. (recrudescence) : ti, ab, kw
- #22. (recrudescence) : ti, ab, kw
- #23. #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22
- #24. #13 and #23

## 【医中誌】

- #1. [ネフローゼリポイド]/TH
- #2. [ネフローゼ症候群]/TH
- #3. [微小変化]/TA
- #4. [リポイド]/TA
- #5. #3 or #4
- #6. [病]/TA
- #7. [腎炎]/TA
- #8. [腎症]/TA
- #9. [ネフローシス]/TA
- #10. [ネフローゼ]/TA
- #11. #6 or #7 or #8 or #9 or #10
- #12. #5 and #11
- #13. [MCNS]/TA
- #14. #1 or #2 or #12 or #13
- #15. [再発]/TH
- #16. [依存]/TA
- #17. [再発]/TA
- #18. [難治]/TA
- #19. [再燃]/TA
- #20. #15 or #16 or #17 or #18 or #19
- #21. #14 and #20
- #22. PT= 症例報告除く
- #23. #21 and #22
- #24. PT= 解説,総説,図説,Q&A,講義,会議録,座談会,症例検討会,コメント
- #25. #23 not #24

## 巣状分節性糸球体硬化症の治療に関する CQ 3 のシステマティックレビュー

### 1) エビデンスの収集と選定

Medline(PubMed), 医中誌 web において, 後述の検索式にて2018年10月31日までの網羅的文献検索を施行した. この検索の結果, PubMed より1,269件, 医中誌より196件の論文を抽出した. 一次スクリーニングの結果, 25件の論文が抽出され, 二次スクリーニングの結果, 8件の論文を採用した.

### 2) エビデンスの評価と統合(図5~図7)

8本のRCTが抽出された. 重大なアウトカムとしては, 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

〈CsA+PSL+ARB/ACE 阻害薬〉  
 直接エビデンス; 1 RCT; 文献4, 49人  
 コントロール:  
 プラセボ+PSL+ARB/ACE 阻害薬  
 RR[95%CI]  
 0.35[0.13, 0.98]

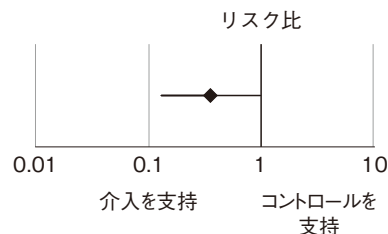
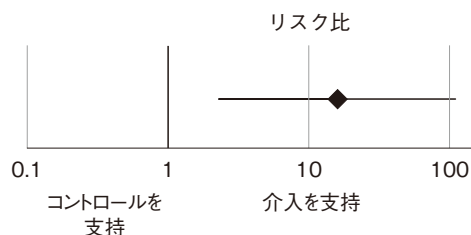


図5 フォレストプロット 腎死(透析導入もしくは移植)

〈CsA+PSL+ARB/ACE 阻害薬〉  
 直接エビデンス; 1 RCT; 文献 4, 49人  
 コントロール: プラセボ+PSL+ARB/ACEI  
 RR[95%CI]  
 15.92[2.30, 110.13]



〈MMF/DEX+ +PSL+ARB/ACE 阻害薬〉  
 直接エビデンス なし, 文献 3, 4(187人)  
 コントロール: プラセボ+PSL+ARB/ACEI  
 RR[95%信用区間]  
 10.25[1.30, 80.87]

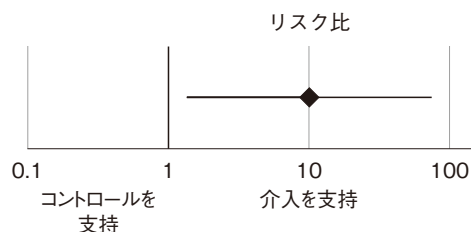


図6 フォレストプロット 寛解(不完全, 完全)

〈CsA+PSL+ARB/ACE 阻害薬〉  
 直接エビデンス; 1 RCT; 文献 4, 49人  
 コントロール: プラセボ+PSL+ARB/ACEI  
 RR[95%CI]  
 0.52[0.25, 1.09]

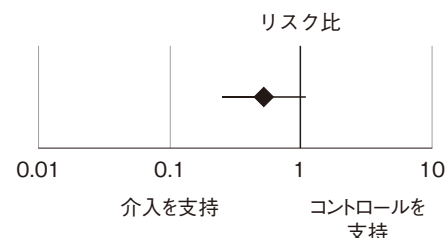


図7 フォレストプロット 腎機能低下(クレアチンクリアランス 50%低下もしくはクレアチニン 2 倍化)

能低下, QOL を評価した. 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)を標準治療に併用する効果を検討した<sup>1~4)</sup>

望ましい効果である「腎死」の減少については, CsA の併用が, 標準治療のみと比較して有意に減少

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「腎機能低下」については, CsA の併用では標準治療にとの差はみられなかった [クレアチンクリアランス50%低下もしくはクレアチニン2倍化, RR 0.52(95%CI 0.25-1.09)]. CsA の併用, MMF/DEX の併用については全死亡, 感染症, QOL については

報告がなかった。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について、アウトカムについて有意な効果が認められた文献3, 4においては、すべてのアウトカムでバイアスのリスクは深刻で、また信頼区間が広いことから不精確性も深刻とした。文献3は、対象は2~40歳(うち67%が18歳未満)であり非直接性を深刻とした。出版バイアスはRCT1本のみでの検討であり判定できなかった。以上より、重大なアウトカムのエビデンスの確実性は、文献4は「低」、文献3は「非常に低」とし、全体的なエビデンスの確実性は、CsAの併用(文献4)については「低」、MMF/DEXの併用については「非常に低」とした。

### 3) システマティックレビュー・サマリー

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対する治療として、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、腎死を抑制する可能性がある。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併用は寛解導入に有効である可能性がある。ステロイドとシクロスポリンの併用では、望ましくない効果である腎機能低下について、標準治療(ARB/ACE阻害薬またはステロイド)に比較して差はみられなかった。ただし、エビデンスの確実性は、シクロスポリン併用は「低い」、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は「とても低い」と判断した

#### ◆ 検索式

##### 【MEDLINE(PubMed)】

- #1. nephritis[MeSH Terms]
- #2. glomerulonephritis[Title/Abstract]
- #3. glomerulosclerosis[Title/Abstract]
- #4. #1 or #2 or #3
- #5. focal[Title/Abstract]
- #6. segmental[Title/Abstract]
- #7. #4 and #5
- #8. #4 and #6
- #9. Nephrotic Syndrome[MeSH Terms]
- #10. Nephrotic Syndrome[Title/Abstract]

- #11. Nephrosis[MeSH Terms]
- #12. Nephrosis[Title/Abstract]
- #13. glomerulosclerosis, focal segmental[MeSH Terms]
- #14. #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
- #15. randomized controlled trial[Publication Type]
- #16. controlled clinical trial[Publication Type]
- #17. randomized[Title/Abstract]
- #18. placebo[Title/Abstract]
- #19. clinical trials as topic[mesh : noexp]
- #20. randomly[Title/Abstract]
- #21. trial[Title/Abstract]
- #22. #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23. #14 and #22

##### 【医中誌】

- #1. ネフローゼ/TA
- #2. ネフローゼ症候群/TA
- #3. Nephritis/TA
- #4. Glomerulonephritis/TA
- #5. Glomerulosclerosis/TA
- #6. 腎炎/TA
- #7. 糸球体腎炎/TA
- #8. 糸球体硬化症/TA
- #9. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8
- #10. 巣状/TA
- #11. 分節性/TA
- #12. Focal/TA
- #13. Segmental/TA
- #14. #9 and #10
- #15. #9 and #11
- #16. #9 and #12
- #17. #9 and #13
- #18. [糸球体硬化症-巣状分節性]/TH
- #19. FGS/TA
- #20. FSGS/TA
- #21. #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
- #22. ランダム/TA
- #23. 無作為/TA
- #24. ランダム化無作為試験/TA
- #25. Random/TA
- #26. Placebo/TA
- #27. Trial/TA
- #28. Control/TA
- #29. プラセボ/TA
- #30. 比較/TA
- #31. 試験/TA
- #32. #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31
- #33. #21 and #32

## 膜性腎症の治療に関するCQ4のシステマティックレビュー

### 1) エビデンスの収集と選定

Medline(PubMed)にて2018年10月31日に後述の検索式にて網羅的文献検索を施行した。また、医

中誌 web にて 2019 年 7 月 8 日に追加検索を施行した。この検索の結果、PubMed より 2,038 件、医中誌より 1,415 件の論文を抽出した。一次スクリーニングの結果 PubMed より 67 件、医中誌より 6 件の論文を抽出した。加えて、先行研究(1)にて採用されていたが、われわれの検索式では除外されていた文献 6 件と検索の後発表された重要論文(42)を加えた 80 件の論文に対して二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングの結果、今回の推奨決定に対しては以下の 42 件の論文を使用した<sup>2~43)</sup>。

## 2) エビデンスの評価と統合(図 8~図 12)

42 文献はすべて RCT であり、2 アームが 38 件、3 アームが 4 件であった。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は 18 件(2~9, 11, 17, 18, 23, 25~28, 31, 35, 43)、ステロイド群を含む文献は 12 件(2, 5, 7~10, 12~15, 21, 29)、クロラムブシル群を含む文献は 8 件(6, 12, 15, 16, 18~20, 35, 43)、ACTH 群を含む文献は 2 件(23, 24)、シクロホスファミド群を含む文献は 18 件(3, 10, 11, 13, 16, 19, 20, 22, 24, 26, 30~32, 34, 36~39)、アザチオプリン群を含む文献は 3 件(4, 22, 33)、ミゾリビン群を含む文献は 2 件(14, 32)、シクロスポリン群を含む文献は 8 件(17, 21, 31, 33, 35, 40~43)、タクロリムス群を含む文献は 6 件(27, 30, 34, 36, 38, 39)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は 5 件(25, 28, 29, 38, 41)、リツキシマブ群を含む文献は 2 件(40, 42)、レフルノミド群を含む文献は 1 件(37)であった。

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。

望ましい効果に関す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、望ましくない効果に関するアウトカムとして感染症の発症、身体機能低下、入院回数、その他の副作用の 4 項目を評価した。しかしながら、身体機能低下を検討した報告は存在せず、この項目に関しては今回の解析からは評価できなかった。このため、残る

8 項目に関して評価を行った。定量的評価(メタ解析)が可能な項目に関しては RevMan を用いた Inverse-variance method による定量的評価(ネットワークメタ解析)を行った。

### ●全死亡の評価

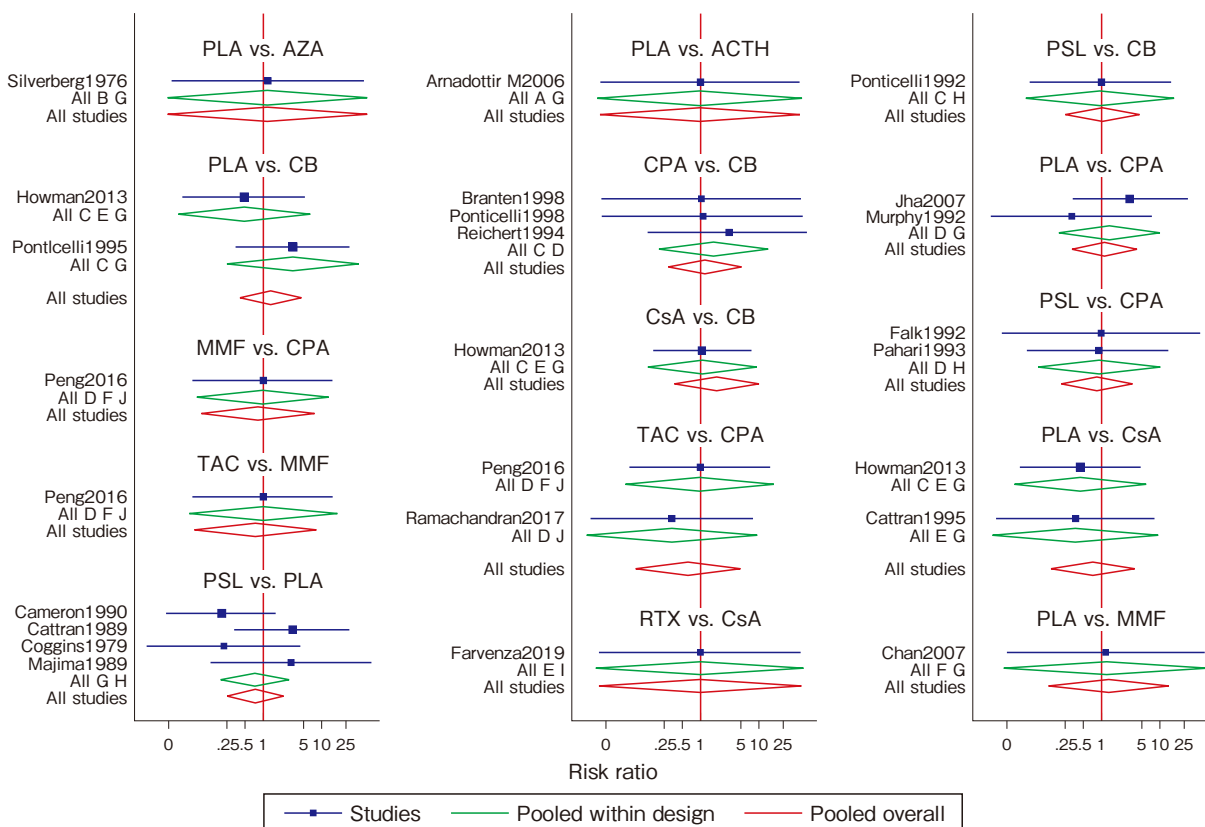
全死亡の評価には 21 件の文献(4, 5, 7~13, 16, 18~21, 23, 25, 26, 35, 38, 42)を用いた。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は 12 件(4, 5, 7~9, 11, 18, 21, 23, 25, 26, 35)、ステロイド群を含む文献は 7 件(5, 7~10, 12, 13)、クロラムブシル群を含む文献は 6 件(12, 16, 18, 19, 20, 35)、ACTH 群を含む文献は 1 件(23)、シクロホスファミド群を含む文献は 9 件(10, 11, 13, 16, 19, 20, 26, 38)、アザチオプリン群を含む文献は 1 件(4)、ミゾリビン群を含む文献は 0 件、シクロスポリン群を含む文献は 3 件(21, 35, 42)、タクロリムス群を含む文献は 1 件(38)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は 2 件(25, 38)、リツキシマブ群を含む文献は 1 件(42)であった。合計 44 群 1342 症例を組み入れたネットワークメタ解析を行った。アウトカムは 12 カ月後の値を中心とした。エビデンスの確実性はすべての介入においてそれぞれ研究内バイアス・非直接性・不精確性・非整合性のためかなり低いと判断した。

全死亡に対する各薬剤の支持療法単独群に対する相対効果(95%CrI)を以下に示す。

ACTH : 1.00(0.02-47.3), AZA : 0.82(0.02-33.7), CB : 0.72(0.02-2.42), CsA : 1.37(0.27-7.03), CPA : 0.88(0.26-3.02), MMF : 0.75(0.26-2.18), PSL : 0.75(0.26-2.18), RTX : 1.37(0.02-94.48), TAC : 0.56(0.06-5.59)。

### ●腎死の評価

腎死(透析・腎移植)の評価には 18 件の文献(3~5, 7, 9, 10, 12, 13, 16~20, 23, 24, 32, 33, 42)を用いた。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は 8 件(3, 4, 5, 7, 9, 17, 18, 23)、ステロイド群を含む文献は 6 件(5, 7, 9, 10, 12, 13)、クロラムブシル群を含む文献は 5 件(12, 16, 18, 19, 20)、ACTH 群を含む文献は 2 件(23, 24)、シクロホスファミド群を含む文献は 8 件(3, 10, 13, 24, 16, 19, 20, 32)、アザチオプリン



Test of consistency :  $\chi^2(7) = 1.70, P = 0.974$

PLA : コントロール(支持療法), PSL : ステロイド, CB : クロラムブシル土ステロイド, ACTH : ACTH, CPA : シクロホスファミド土ステロイド, AZA : アザチオプリン, CsA : シクロスポリン土ステロイド, TAC : タクロリムス土ステロイド, MMF : ミコフェノール酸モフェチル土ステロイド, RTX : リツキシマブ土ステロイド.

図8 全死亡に対する各薬剤の直接推定値(緑)とネットワーク推定値(赤, 直接比較と間接比較から得られた推定値) 各薬剤はいずれの薬剤も支持療法単独群と比較して全死亡に対して有意差を認めなかった.

群を含む文献は2件(4, 33), ミゾリビン群を含む文献は1件(32), シクロスポリン群を含む文献は3件(17, 33, 42), タクロリムス群を含む文献は0件, ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は0件, リツキシマブ群を含む文献は1件(42)であった. 合計36群1,052症例を組み入れたネットワークメタ解析を行った. アウトカムは12カ月後の腎死(透析・腎移植)を中心とした. エビデンスの確実性はすべての介入において, それぞれ研究内バイアス・非直接性・不精確性・非整合性のためかなり低いと判断した.

腎死に対する各薬剤のコントロール群に対する相対効果(95%CrI)を以下に示す.

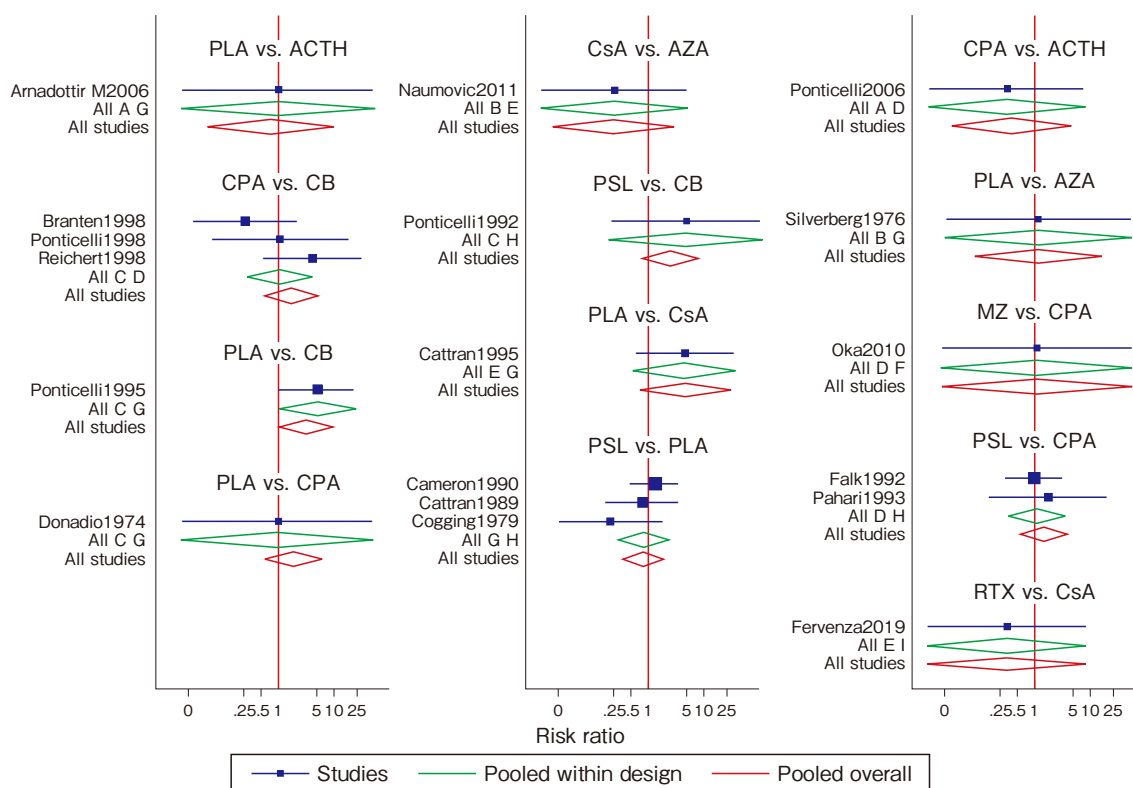
ACTH : 1.36(0.11-16.6), AZA : 0.84(0.07-10.9), CB : 0.32(0.11-0.94), CsA : 0.22(0.04-1.36), CPA : 0.55(0.20-1.52), MZ : 0.61(0.01-

31.83), PSL : 0.81(0.40-1.64), RTX : 0.07(0.00-2.87).

### ●感染症の評価

感染症の評価には25件の文献(5, 10, 12, 13, 16~20, 24~28, 30, 31, 33, 34~36, 38~42)を用いた. コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は9件(5, 17, 18, 25~28, 31, 35), ステロイド群を含む文献は4件(5, 10, 12, 13), クロラムブシル群を含む文献は6件(12, 16, 18, 19, 20, 35), ACTH群を含む文献は1件(24), シクロホスファミド群を含む文献は13件(10, 13, 16, 19, 20, 24, 26, 30, 31, 34, 36, 38, 39), アザチオプリン群を含む文献は1件(33), ミゾリビン群を含む文献は0件, シクロスポリン群を含む文献は7件(17, 31, 33, 35, 40, 41, 42), タクロリムス群を含む文献は6件(27, 30, 34, 36, 38, 39), ミコフェ





PLA：コントロール(支持療法)、PSL：ステロイド、CB：クロラムブシル±ステロイド、ACTH：ACTH、CPA：シクロホスファミド±ステロイド、AZA：アザチオプリン、MZ：ミゾリピン±ステロイド、CsA：シクロスポリン±ステロイド、RTX：リツキシマブ±ステロイド。

図9 腎死に対する各薬剤の直接推定値(緑)とネットワーク推定値(赤、直接比較と間接比較から得られた推定値)

クロラムブシルは支持療法単独群と比較して腎死に対して有意な影響を示したが、他の薬剤はいずれも支持療法単独群と比較して腎死に対して有意な影響を認めなかった。

ノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は4件(25, 28, 38, 41)、リツキシマブ群を含む文献は2件(40, 42)であった。合計53群1,542症例を組み入れたネットワークメタ解析を行った。エビデンスの確実性はすべての介入において、それぞれ研究内バイアス・非直接性・不精確性・非整合性のためかなり低いと判断した。

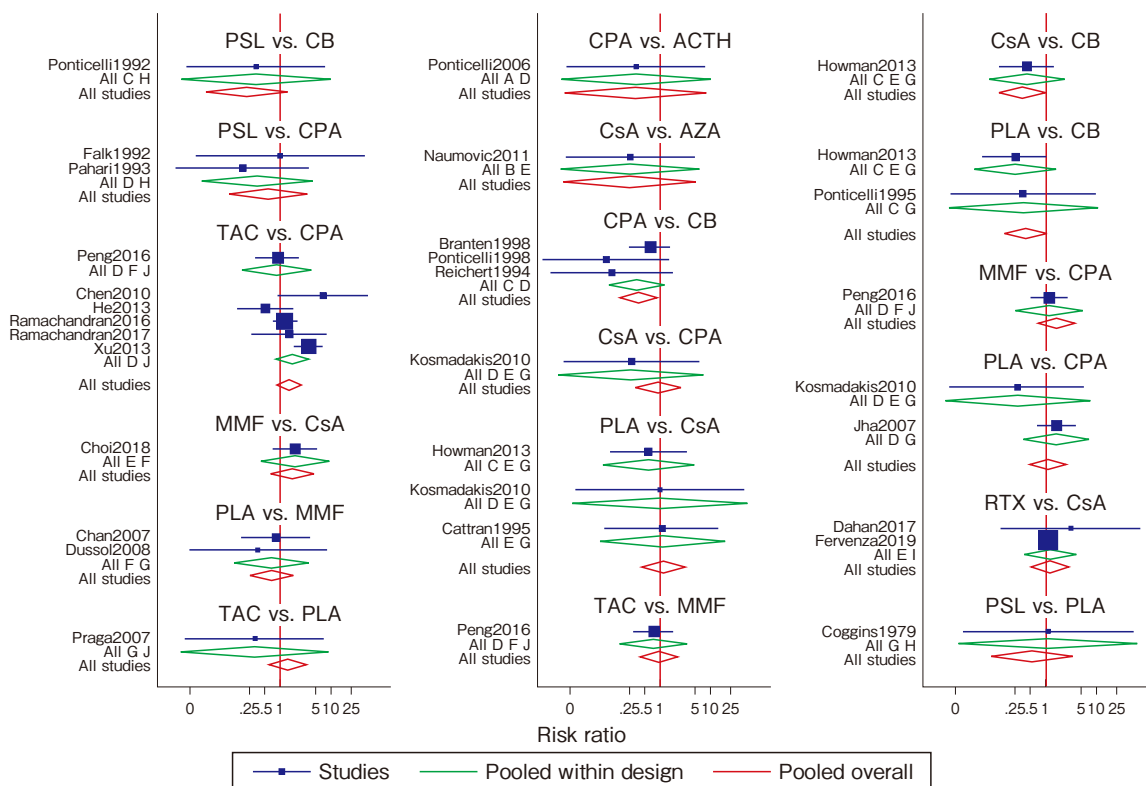
感染症に対する各薬剤のコントロール群に対する相対効果(95%CrI)を以下に示す。

ACTH：2.62(0.11-65.2)、AZA：3.01(0.14-67.40)、CB：2.19(0.95-5.04)、CsA：0.79(0.31-2.01)、CPA：0.87(0.45-1.70)、MMF：1.39(0.62-3.10)、PSL：0.49(0.08-2.50)、RTX：0.89(0.30-2.65)、TAC：1.35(0.64-2.85)。

### ●寛解の評価

寛解(完全寛解・不完全寛解を含む)の評価には39

件の文献(2~9, 11~16, 18~34, 36~43)を用いた。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は16件(2~9, 11, 18, 25~28, 31, 43)、ステロイド群を含む文献は11件(2, 5, 7~9, 12~15, 21, 29)、クロラムブシル群を含む文献は8件(6, 12, 15, 16, 18~20, 43)、ACTH群を含む文献は2件(23, 24)、シクロホスファミド群を含む文献は18件(3, 11, 13, 16, 19, 20, 22, 24, 26, 30~32, 34, 36~39)、アザチオプリン群を含む文献は3件(4, 22, 33)、ミゾリピン群を含む文献は2件(14, 33)、シクロスポリン群を含む文献は7件(21, 31, 33, 40~43)、タクロリムス群を含む文献は6件(27, 30, 34, 36, 38, 39)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は5件(25, 28, 29, 38, 41)、リツキシマブ群を含む文献は2件(40, 42)、レフルノミドを含む文献は1件(37)であった。合計82群



Test of consistency :  $\chi^2(11)=3.41, P=0.984$

PLA : コントロール(支持療法), PSL : ステロイド, CB : クロラムブシル±ステロイド, ACTH : ACTH, CPA : シクロホスファミド±ステロイド, AZA : アザチオプリン, MZ : ミゾリビン±ステロイド, CsA : シクロスポリン±ステロイド, TAC : タクロリムス±ステロイド, MMF : ミコフェノール酸モフェチル±ステロイド, RTX : リツキシマブ±ステロイド.

図 10 感染症に対する各薬剤の直接推定値(緑)とネットワーク推定値(赤, 直接比較と間接比較から得られた推定値)

各薬剤はいずれの薬剤も支持療法単独群と比較して感染症に対して有意な影響を認めなかった。

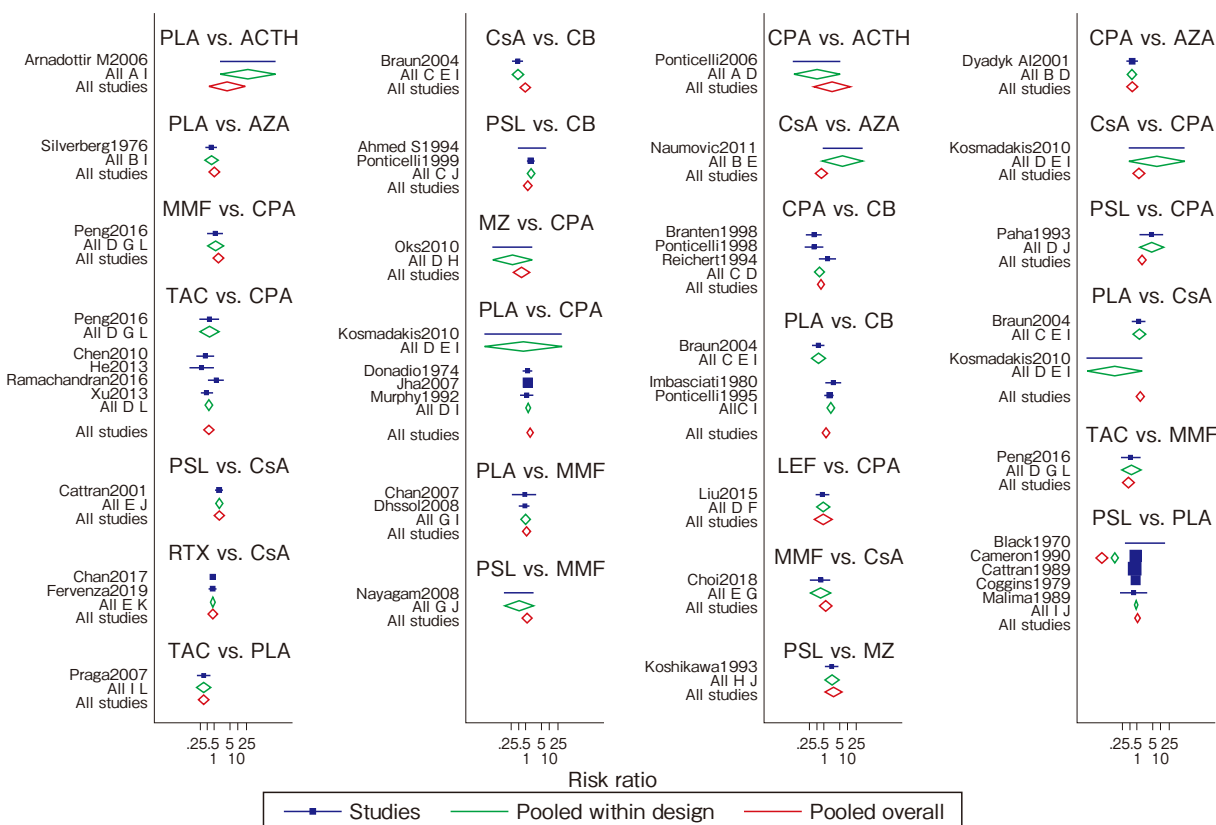
2,206 症例を組み入れたネットワークメタアナリシスを行った。エビデンスの確実性はすべての介入において、それぞれ研究内バイアス・非直接性・不精確性・非整合性のためかなり低いと判断した。アウトカムは治療開始後 12 カ月後の完全/不完全寛解の割合としたが、12 カ月後の結果がない場合は 6 カ月後もしくは 9 カ月後の値のうち最も 12 カ月後に近い値を採用した。

寛解に対する各薬剤のコントロール群に対する相対効果(95%CrI)を以下に示す。

ACTH : 2.05(1.04-4.07), AZA : 1.32(0.55-3.17), CB : 1.39(0.96-2.01), CsA : 1.15(0.76-1.74), CPA : 1.67(1.23-2.27), LEF : 1.79(0.77-4.18), MMF : 1.18(0.79-1.76), MZ : 1.84(1.01-3.39), PSL : 1.09(0.78-1.51), RTX : 1.50(0.73-1.51), TAC : 1.86(1.27-2.74).

### ●腎機能低下の評価

腎機能低下の評価には、治療後の腎機能の評価のある 9 件の文献(4, 9, 29, 30, 31, 33, 39, 40, 41)を用いた。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は 2 件(4, 9), ステロイド群を含む文献は 2 件(9, 29), クロラムブシル群を含む文献は 0 件, ACTH 群を含む文献は 0 件, シクロホスファミド群を含む文献は 3 件(30, 31, 39), アザチオプリン群を含む文献は 2 件(4, 33), ミゾリビン群を含む文献は 0 件, シクロスポリン群を含む文献は 4 件(31, 33, 40, 41), タクロリムス群を含む文献は 2 件(30, 39), ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は 2 件(29, 41), リツキシマブ群を含む文献は 1 件(40)であった。合計 19 群 441 症例を組み入れたネットワークメタ解析を行った。エビデンスの確実性はすべての介入において、それぞれ研究内バイアス・非直接性・不精確性・非整合



Test of consistency :  $\chi^2(16)=45.37$ ,  $P=0.000$

PLA：コントロール(支持療法)，PSL：ステロイド，CB：クロラムシルステロイド，ACTH：ACTH，CPA：シクロホスファミドステロイド，AZA：アザチオプリン，MZ：ミゾリピンステロイド，CsA：シクロスポリンステロイド，TAC：タクロリムスステロイド，MMF：ミコフェノール酸モフェチルステロイド，RTX：リツキシマブステロイド，LEF：レフルノミド

図 11 寛解に対する各薬剤の直接推定値(緑)とネットワーク推定値(赤，直接比較と間接比較から得られた推定値)

ACTH，シクロホスファミド，ミゾリピン，タクロリムス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。その他の薬剤は寛解に対して有意な影響を認めなかった。

性的のためかなり低いと判断した。アウトカムは治療開始後 12 カ月後の推定糸球体濾過量(eGFR)値もしくはクレアチニンクリアランス(CCr)値としたが，12カ月後の結果がない場合は6カ月後～36カ月後の値のうち最も近い値を採用した。

腎機能低下に対する各薬剤のコントロール群に対する相対効果(95%CrI)を以下に示す。

AZA : 3.89 [-18.03-25.81], CsA : -0.66 [-27.51-26.19], CPA : 3.27 [-22.03-28.57],  
MMF : 1.04 [-24.14-26.22], PSL : -7.57 [-27.47-12.33], RTX : 5.18 [-19.33-29.68],  
TAC : 5.75 [-15.37-26.88].

QOL の評価には 3 件の文献(26, 41, 42)を用いた。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は 1 件(26)，シクロスポリン群を含む文

献は 3 件(26, 41, 42)，ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は 1 件(41)，リツキシマブ群を含む文献は 1 件(42)であった。3つの研究のQOL評価はそれぞれ48週間後のVisual Analogue Scale, GIQLI scores, SF-12 Physical/Mental Health Composite Scoreであり，測定項目に一貫性はなく，統合不可能と判断した。定性的な評価では治療内容によってQOL値に差があるとはいえない値であった。

身体機能低下を評価した文献は見当たらず，治療内容による身体機能低下への影響は不明であった。

入院期間/回数の評価には2件の文献(25, 30)を用いた。コントロール群(無治療・プラセボ・支持療法)を含む文献は1件(25)，シクロホスファミド群を含む文献は1件(30)，タクロリムス群を含む文献は

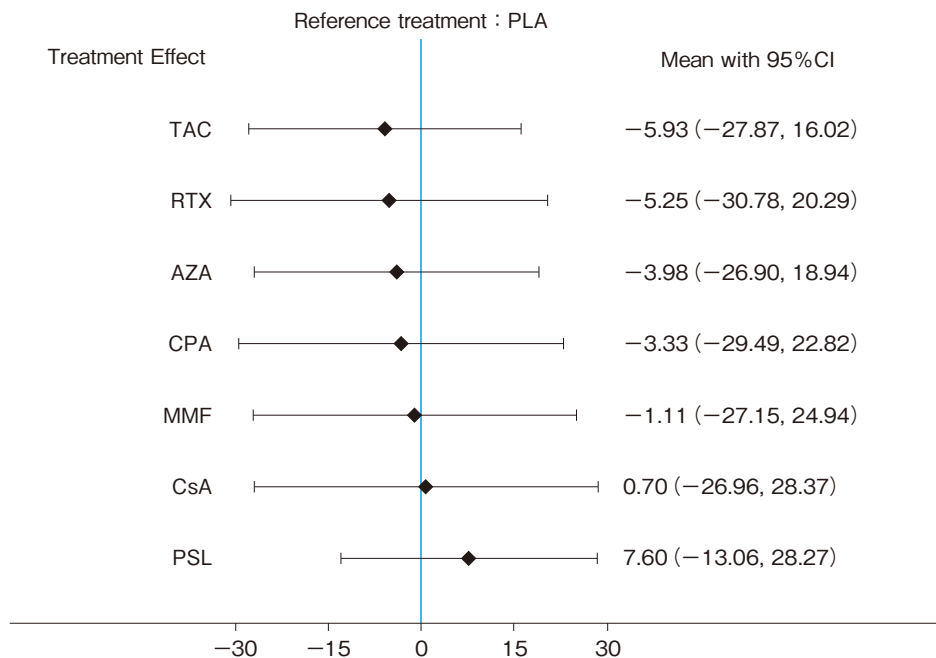


図 12 腎機能低下に対する各薬剤の直接推定値とネットワーク推定値(直接比較と間接比較から得られた推定値)を統合した forest plot

各薬剤はいずれの薬剤も腎機能低下に対して有意な影響を認めなかった。

※横軸は、vs の左に位置している治療の、右に位置している治療に対する腎機能の絶対値の変化度  
付記：連続変数の解析は STATA(ver14)にて解析した。Forest plot と League Table 間の若干の値の違いは STATA 内の解析プログラムの差異によると思われる

PLA：コントロール(支持療法)、PSL：ステロイド、CB：クロラムブシル±ステロイド、ACTH：ACTH、CPA：シクロホスファミド±ステロイド、AZA：アザチオプリン、MZ：ミゾリビン±ステロイド、CsA：シクロスポリン±ステロイド、TAC：タクロリムス±ステロイド、MMF：ミコフェノール酸モフェチル±ステロイド、RTX：リツキシマブ±ステロイド、LEF：レフルノミド

1 件(30)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)群を含む文献は 1 件(25)、リツキシマブ群を含む文献は 1 件(42)であった。

2 つの研究の入院回数は MMF 群(1/11, 9%)、PLA 群(1/9, 11%)、TAC 群(6/39, 15.4%)、CPA 群(2/34, 5.9%)であり、治療内容によって入院回数に有意な差があるとはいえない値であった。

副作用の評価には 32 件の RCT, 67 群, 1907 人, 768 件の副作用報告を用いた。各薬剤の内訳は以下のとおりである。

- ・コントロール群：13 群 376 人, 65 件(0.2 件/人)の副作用報告
- ・ステロイド群：8 群 298 人, 61 件(0.2 件/人)の副作用報告  
クッシング症候群・胃腸症状・高血圧・精神症状・耐糖能異常などが多い。
- ・クロラムブシル群：7 群 204 人, 116 件(0.6 件/

人)の副作用報告

白血球減少・耐糖能異常・胃腸症状・感染症などが多い。

- ・ACTH 群：1 群 16 人, 12 件(0.8 件/人)の副作用報告  
銅色皮膚が多い。
- ・シクロホスファミド群：15 群 393 人, 96 件(0.2 件/人)の副作用報告  
白血球減少・耐糖能異常・胃腸症状・肝障害などが多い。
- ・アザチオプリン群：2 群 18 人, 11 件(0.6 件/人)の副作用報告  
白血球減少が多い。
- ・ミゾリビン群：1 群 9 人, 0 件(0 件/人)副作用発生なしと報告
- ・シクロスポリン群：8 群 201 人, 180 件(0.9 件/人)の副作用報告

高血圧・胃腸症状・腎障害が多い。

- ・タクロリムス群：6群 209人，113件(0.5件/人)の副作用報告

耐糖能異常・高血圧・肝障害が多い。

- ・MMF群：4群 81人，35件(0.4件/人)の副作用報告

脂質異常症・肝障害が多い。

- ・リツキシマブ群：2群 102人，79件(0.8件/人)の副作用報告

infusion-related reaction が多い。

### 3) システマティックレビュー・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は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)を有意に減少させると結論づけた。ただし、すべての介入に関して、すべてのアウトカムにおいて、非直接性に加え、研究内バイアス・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。

### ◆ 検索式

#### 【PubMed】

- #1. Glomerulonephritis, Membranous[mh]
- #2. Membranous Glomerulonephritis[tiab]
- #3. Membranous Glomerulonephritides[tiab]
- #4. Membranous Glomerulonephritis[tiab]
- #5. Membranous Glomerulopathy[tiab]
- #6. Membranous Nephropathy[tiab]
- #7. Membranous Glomerulonephropathy[tiab]
- #8. Extramembranous Glomerulopathy[tiab]
- #9. Idiopathic Membranous Glomerulonephritis[tiab]
- #10. Idiopathic Membranous Glomerulonephritides[tiab]
- #11. Idiopathic Membranous Nephropathy[tiab]
- #12. Heymann Nephritis[tiab]
- #13. MGN[tiab]
- #14. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
- #15. randomized controlled trial[pt]
- #16. controlled clinical trial[pt]
- #17. randomized[ab]
- #18. placebo[ab]
- #19. drug therapy[fs]
- #20. randomly[ab]
- #21. trial[ab]
- #22. groups[ab]
- #23. exp animals not humans[sh]
- #24. #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23
- #25. #14 and #24

#### 【医中誌】

(糸球体腎炎-膜性/TH or 膜性腎症/AL)not (PT= 解説,総説,図説,Q&A,講義)or (PT= 症例報告, 事例)