

前文

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。成人ネフローゼ症候群の診断基準は、尿蛋白3.5 g/日以上(または随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が3.5 g/gCr以上の場合)が継続し、血清アルブミン値が3.0 g/dL以下に低下することである。浮腫・脂質異常症は参考所見として定義される(注：小児におけるネフローゼ症候群の定義は成人のものとは異なる)。

ネフローゼ症候群のうち、明らかな原因のないものを一次性に、原因を有するものを二次性に分類する。二次性ネフローゼ症候群の原因には糖尿病性腎症、アミロイド腎症、ループス腎炎、HIV関連腎症などがあり、治療は基本的に原疾患の治療に準じる。一方、一次性ネフローゼ症候群の原疾患は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)の3疾患で80～90%を占める。

MCNSは小児期の一次性ネフローゼ症候群の70～80%を占め、年齢とともにその占める割合は低下するが、高齢者ネフローゼ症候群であっても約20%を占めている。急性発症で選択性の高い蛋白尿を呈し、病理組織学的には電子顕微鏡で観察されるびまん性の足突起の消失を有意所見とし、光学顕微鏡や蛍光抗体法では明らかな異常を認めない。

FSGS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り、さまざまな病態を内包する疾患概念といえる。

一次性FSGSはMCNSに類似したネフローゼ症候群を呈することが多く、その病態には何らかの液性因子が関与している可能性が指摘されているが、現在のところ明らかではない。

MNは中高年者においてネフローゼ症候群を呈する疾患として最も頻度が高く、一般に緩徐に発症することが多い。悪性腫瘍、自己免疫性疾患、薬剤、感染症などに続発する二次性のMNがある一方、一次性の半数以上の病態にM型ホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)に対する自己抗体が関連していることが明らかになり、そのほかにも原因抗原となる物質が次々と報告されている。

一次性ネフローゼ症候群には、腎生検診断が必要となるため、原則として専門医療機関への紹介が必要である。また、一次性ネフローゼ症候群は指定難病であり、重症度判定基準に合致した患者や高額な医療を継続する必要があるものについては医療費助成の対象となる。

本章では、主としてこれらの疾患により構成される一次性ネフローゼ症候群の診断および治療について、「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2020」^{a)}で取り上げられているCQとそれに対する推奨・診療アルゴリズムに基づき、最新の知見も含めて診療実態に即した形で解説する。

参考文献

- a. 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編。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、2020。https://minds.jqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001217/4/nephrotic_syndrome.pdf 2022.10.13アクセス

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

17-2-1

成人ネフローゼ症候群における一次性膜性腎症(MN)の診断のための血清抗PLA2R抗体の測定

【解説要旨】 成人ネフローゼ症候群において一次性MN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、2022年6月現在、保険適用外の検査であるため、全例での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ことや合併症の多い高齢者では抗血小板薬や抗凝固薬を内服していることが多く、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腎生検を行わず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、未だ決定的な検査は存在しない。

抗PLA2R抗体は一次性MNに特異的に陽性となることが報告され、腎生検を施行しないで一次性MN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、全国規模の検討はなされていない。

抗PLA2R抗体測定が、腎生検を施行せずに一次性MN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行ったSRで、評価対象となった3論文のうち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。腎生検を踏まえた最終的な臨床診断による一次性MNを基準とすると、抗PLA2R抗体の感度、特異度は、それぞれ、0.77(95%CI 0.61～0.88)、0.95(0.87～0.98)、陽性尤度比、陰性尤度比はそれぞれ、15.4、0.24であり、検査は正確といえた。しかし、抗PLA2R抗体は悪性腫瘍、B型肝炎ウイルス、自己免疫性疾患に伴うMNの一部でも陽性となること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MNの原因となり得る疾患の探索は必要と考えられる。なお、一

次性および二次性MN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。

なお、KDIGOガイドライン2021においてMNの診断ではまず、血清PLA2R抗体の測定を行うという方向性となっているが、2022年6月現在、わが国においては保険収載されていないことに注意が必要である。

診断⁵ 「CQ1 成人のネフローゼ症候群における一次性MN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：推奨要約(推奨の強さ「条件付き推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

成人ネフローゼ症候群患者において一次性MN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実施してもよい。

付帯事項：現在、一次性MNの診断における血清抗PLA2R抗体測定は保険適用ではない。

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 : 429-38.
5. 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編. 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, 2020. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001217/4/nephrotic_syndrome.pdf 2022.10.13 アクセス

17-2-2

成人の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)に対する治療

【解説要旨】 初発例においてはステロイド単独治療を選択し、寛解後1～2週間ののちに漸減する。再発例の場合は、ステロイドに加えシクロスポリンを併用する。頻回再発型・ステロイド依存性を示す症例においては免疫抑制薬の追加あるいは変更を考慮する。

【解説】

MCNSのうち90%以上の症例はステロイド治療に対する反応性が良好で、同治療はAKIの悪化抑制に有効であることから積極的に検討する。初発例ではPSL 0.8～1 mg/kg 体重/日(最大量60 mg)相当で開始し、寛解後1～2週間まで計2～4週間同量を継続、その後2～4週間ごとに5～10 mg ずつ漸減する。少なくとも半年以上は継続したのちに1年程度を目途に漸減・中止するが、維持療法期間に関してはステロイド反応性や副作用などを勘案のうえ症例ごとに判断する。著明な体液量過剰状態を呈し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においては、パルス治療を含めた経静脈的投与も検討する。

MCNSはステロイド反応性が良好である一方で、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%と高率である。再発時のステロイド治療は、初回治療と同量あるいは初回治療よりも減量して開始する。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¹。シクロスポリンは1.5～3.0 mg/kg 体重/日を1日1回食前服用にて開始し、長期的使用による腎毒性が懸念されることから、血中濃度(C2レベル)をモニタリングのうえ投与量を調整する。至適血中濃度として内服後2時間(C2)値で一般的に600～900 ng/mLが採用され、内服方法に関して薬物動態の安定が期待される²ことから、1日1回食前服用とすることが多い。シクロスポリン以外の免疫抑制薬の選択肢として、ミゾリビン(150 mg/日)やシクロホスファミド(50～100 mg/日)があげられる。

頻回再発例やステロイド依存例、ステロイド抵抗例においては、ステロイドに加え免疫抑制薬の併用

を検討する。免疫抑制薬の選択肢として、シクロスポリンのほかミゾリビン、シクロホスファミドがあげられる。保険適用外ではあるもののわが国において入手可能な薬剤としてミコフェノール酸モフェチルやアザチオプリン、タクロリムスがあるが、エビデンスが少なく有効性も明らかではないことから、少なくとも免疫抑制薬の第1選択薬にはならない。

ステロイドと免疫抑制薬の併用によっても頻回再発やステロイド依存性を示すMCNS症例においてはリツキシマブの投与を検討する。添付文書には成人期発症症例に対する有効性・安全性は確立していないと記載されているが、複数の観察研究において成人症例における有効性・安全性が示されて報告されている^{3～5}。ただし、現時点では成人期発症例には保険適用外との見解があるため、成人期発症症例に対するリツキシマブ投与に関する薬事承認を目指して日本国内で医師主導治験が進行中である。適切な投与量や回数、間隔などについても現時点で確立されておらず、今後の検証を要する。

治療^{文献} 「CQ2 成人のMCNS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：推奨要約(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

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。

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

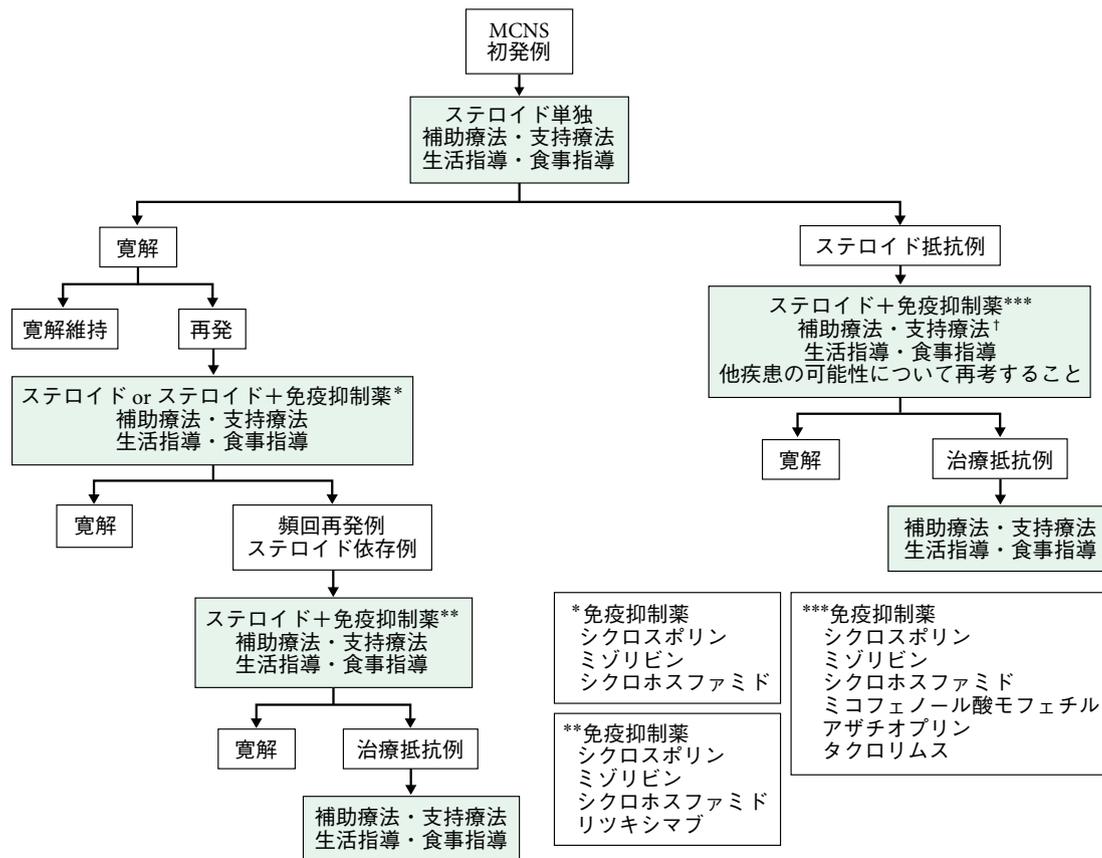


図1 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の治療アルゴリズム

本アルゴリズムは、治療に関するCQ(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?)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。

(文献)

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。

参考文献

1. 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編. 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, 2020. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001217/4/nephrotic_syndrome.pdf 2022.10.13 アクセス

引用文献

1. Eguchi A, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 124-9.
2. Shirai S, et al. Clin Exp Nephrol 2009 ; 13 : 123-9.
3. Mulyentwali H, et al. Kidney Int 2013 ; 83 : 511-6.
4. Takei T, et al. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 1225-32.
5. Iwabuchi Y, et al. Medicine (Baltimore) 2014 ; 93 : e300.

17-2-3

成人の一次性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) に対する治療

【解説要旨】 ネフローゼ症候群を呈する FSGS に対する初期治療として、高用量の経口 PSL 1 mg/kg 体重/日 (最大 60 mg/日) 相当を用いる。寛解導入後の再発、頻回再発、ステロイド依存例については MCNS の再発、頻回再発、ステロイド依存例に対する治療に準じ、免疫抑制薬、リツキシマブ投与を考慮する。ステロイド抵抗性 FSGS に対し、ステロイドに加え、シクロスポリンを併用する。

【解説】

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 PSL 1 mg/kg 体重/日 (最大 60 mg/日) 相当で、2～4 週間程度継続する。重症例ではステロイドパルス療法も考慮される。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。寛解後のステロイドの維持期間に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

MCNS の再発例に対する治療に準じる。ステロイドに加えシクロスポリン (1.5～3.0 mg/kg 体重/日) の併用を考慮する。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

成人 FSGS の頻回再発・ステロイド依存例に対する治療についてはエビデンスに乏しく、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 に対して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、ステロイドに加えてシクロスポリンを併用する。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が、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。ミコフェノール酸モフェチル 25～36 mg/kg 体重/日 (最大 2 g/日) および高用量デキサメタゾン 0.9 mg/kg 体重/日 (最大 40 mg/日) を併用することは寛解導入に有効であるが、わが国において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。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、アザチオプリンにあるか否か明らかではない。わが国では薬剤抵抗性 FSGS で脂質異常症を呈する症例に対し、3 カ月 12 回の血漿交換療法が保険収載されており、ステロイド抵抗性 FSGS における LDL アフェレシスは寛解導入に有効であるとの観察研究も複数報告されている。これらの治療にも抵抗性の場合、保存的療法 (補助療法・支持療法 (ACE 阻害薬・ARB を含む非免疫抑制療法)、生活指導、食事療法など) を継続し、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関与している場合があり、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。

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

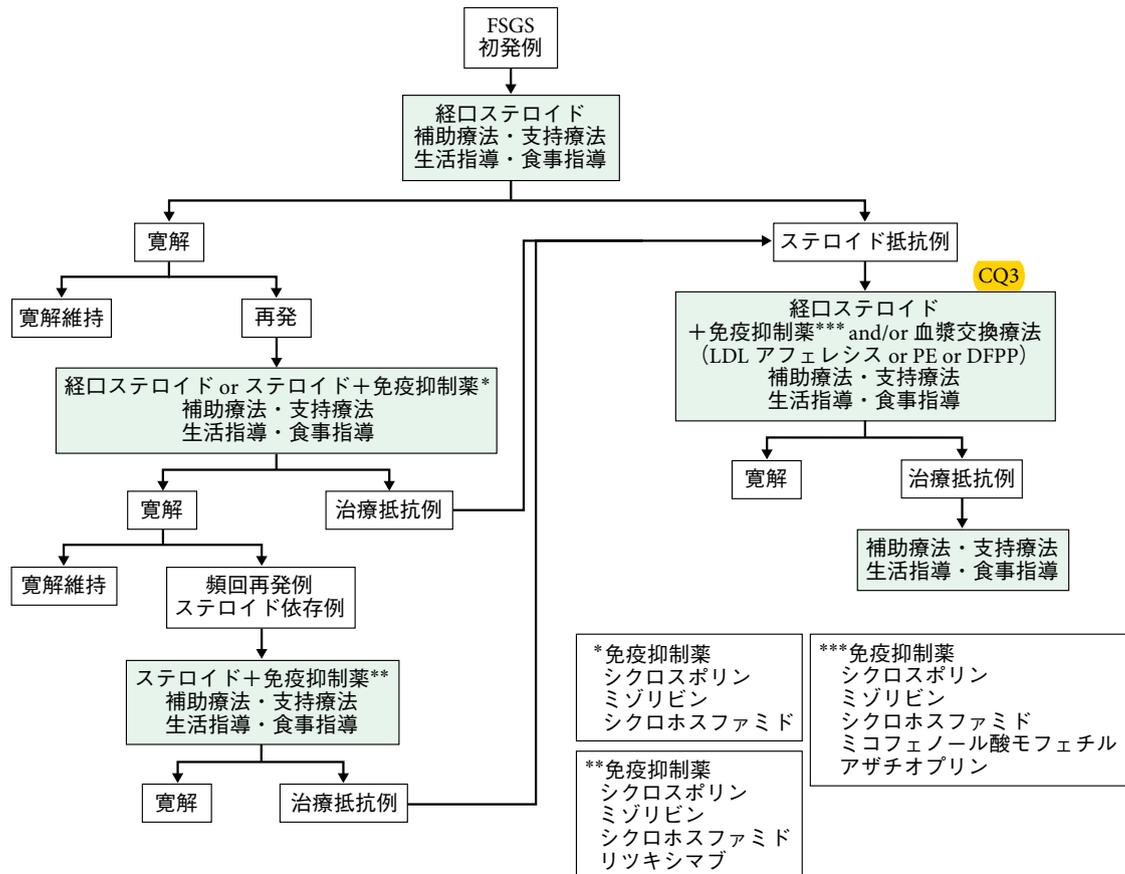


図2 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の治療アルゴリズム

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。

(文献1)

治療¹「CQ3 成人の一次性FSGS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？」

推奨要約

成人のステロイド抵抗性の一次性FSGSにおいて、ステロイドにシクロスポリンを併用すること(推奨グレード2C, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「低」)または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(推奨グレード2D, 推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)を提案する。成人のステロイド抵抗性の一次性FSGS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。

付帯事項:

- 1)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。
- 2)ミコフェノール酸モフェチルは一次性FSGSに保険適用ではない。

引用文献

1. 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編. 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, 2020. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001217/4/nephrotic_syndrome.pdf 2022.10.13アクセス

17-2-4

一次性膜性腎症(MN)に対する治療

【解説要旨】 ネフローゼ症候群を呈するMNに対しては以下の治療アルゴリズムに則り治療を行う。ネフローゼ症候群を呈さないMNに対し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。ネフローゼ型一次性MNの治療アルゴリズムは2019年に施行したネットワークメタ解析の結果とわが国の実臨床を勘案して「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2020」¹の一部として作成したものである。

【解説】

1. 初期治療

ネフローゼ型MNに対しては、①保存的療法(補助療法, 支持療法, 生活指導, 食事療法など), もしくは①に加えて, ②ステロイド単独療法(PSL 0.6～0.8 mg/kg体重/日を4週間投与), ③ステロイドと免疫抑制薬の併用療法のうち, どの治療から開始してもよい。MNは一定の割合で自然寛解を呈することがあるため, 保存的療法を選択することがある。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MNに対するステロイド単独治療は支持療法群と比較して, 文献的には寛解に関して優れているとはいえないが, 日本人を対象とした後ろ向き観察研究では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。

ステロイド+免疫抑制療法に関して, 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, わが国ではシクロスポリンを第1選択とする場合が多い。ネフローゼ型MN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, 寛解に関して優れているとはいえないが, ネフローゼ型MN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。今回用いた文献の多くが海外での診療をもとにした報告であり, わが国の実情を含んだ推奨のためには, 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。

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先行治療以外の治療の追加を考慮する。LDLアフェレシスはMNには保険適用外である。

注: リツキシマブ治療について

リツキシマブは成人発症のMNには保険適用外であるが, 近年, 初回治療を含むリツキシマブを用いたレジメンによるRCTにてその有効性が多く報告されている^{2~4}。ガイドライン2020作成時にはMNTOR試験²(2019)が含まれていたが, 当時のネットワークメタ解析では, 成人発症ネフローゼ型MN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とする結論であった。その後, STARMEN試験³, RICYCLO試験⁴が報告され, KDIGOガイドライン2021においてもリツキシマブは初回治療薬剤の1つとして推奨されているが, リツキシマブ単独の効果度を評価したメタ解析は行われていない。今後の大規模試験の結果とこれらのRCTを統合した評価により, わが国においてもリツキシマブの位置づけは大きく変わる可能性を含んでいる。

治療¹ 「CQ4 成人のネフローゼ症候群を呈する一次性MNに, 推奨される治療は何か?」

推奨グレードなし: 推奨要約(推奨の強さ「弱い推奨」/エビデンスの確実性「非常に低」)

成人のネフローゼ症候群を呈する一次性MNにお

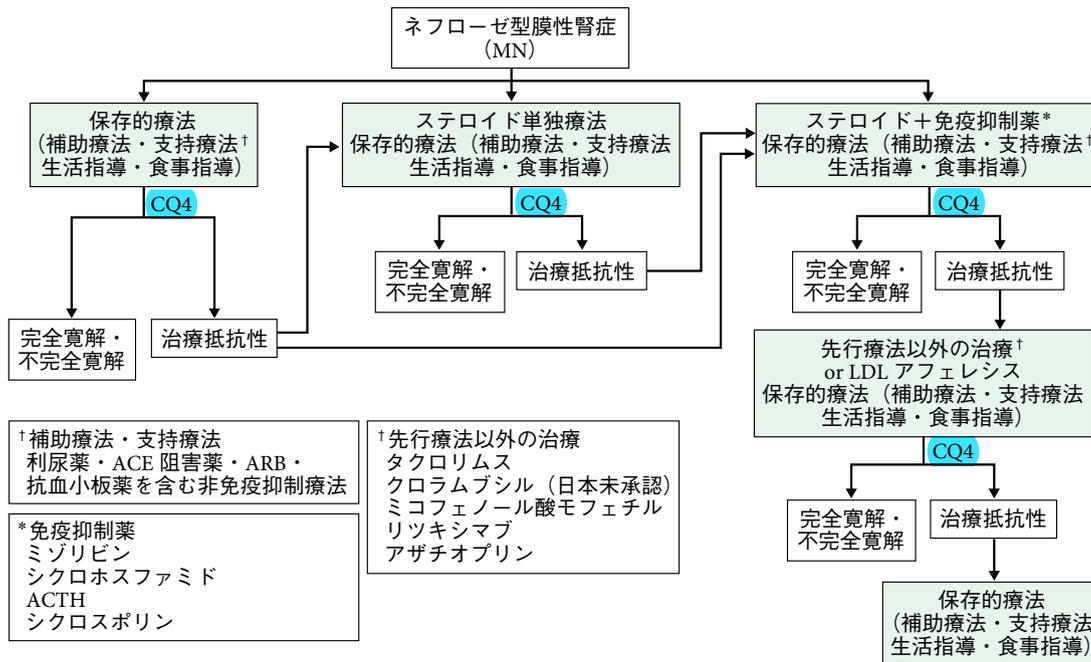


図3 膜性腎症(MN)の治療アルゴリズム

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MNに対するものである。ネフローゼ症候群を呈さないMN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。

(文献1)

いて、支持療法単独よりもシクロホスファミド・ミゾリピン・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。

引用文献

1. 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編. 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, 2020. https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001217/4/nephrotic_syndrome.pdf 2022.10.13 アクセス

2. Fervenza FC, et al. N Engl J Med 2019 ; 381 : 36–46.
 3. Fernández-Juárez G, et al. Kidney Int 2021 ; 99 : 986–98.
 4. Scolari F, et al. J Am Soc Nephrol 2021 ; 32 : 972–82.
