

監修：松尾清一・名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

編集：厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に対する調査研究班

エビデンスに基づく 進行性腎障害 診療ガイドライン 2014

ダイジェスト版

ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014

IgA 腎症診療ガイドライン 2014

急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014

多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2014

はじめに

本診療ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究（松尾清一班）」（平成 23～25 年度）の一環として作成された。これに先立つ研究班（平成 20～22 年度）では、IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患について、エビデンスを考慮しつつ専門医のコンセンサスに基づいた診療指針を作成した。これに対して今回は、腎臓専門医に標準的医療を伝え診療を支援するため、ガイドライン作成基準に則って、エビデンスに基づく診療ガイドラインを作成することになった。

一方、日本腎臓学会では、2009 年に CKD 全般を対象として「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」を刊行し、2013 年の改訂版刊行を目指して改訂作業に入っていた。そこで、「CKD 診療ガイドライン」のなかの IgA 腎症、ネフローゼ症候群、急速進行性腎炎症候群および多発性嚢胞腎の 4 疾患と、厚生労働省研究班の 4 疾患の担当者を共通にして整合性を図ることとした。研究班のガイドラインでは、疾患概念・定義（病因・病態生理）、診断、疫学・予後、治療という共通の章立てにした。治療に関しては CQ (Clinical Question) 方式を採用した。また、できる限り治療のアルゴリズムを提示するように努めた。CQ に対する回答（ステートメント）には推奨グレードをつけた。

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

本ガイドラインは腎臓専門医のために作成されたが、これらの疾患を診療する機会のあるすべての医師の診療レベル向上にも役立つと思われる。本ガイドラインが日常診療に活用されることにより、患者の予後が改善されることを願うものである。

2014 年 10 月

厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班

研究代表者 松尾清一

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎

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 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014 作成分科会

乳原 善文	虎の門病院腎センター
宇都宮保典	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
岡田 浩一	埼玉医科大学腎臓内科
小畑 陽子	長崎大学病院医療教育開発センター
甲斐 平康	筑波大学医学医療系腎臓内科
清元 秀泰	東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門統合遠隔腎臓学分野
後藤 眞	新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座腎膠原病学分野
今田 恒夫	山形大学医学部内科学第一(循環・呼吸・腎臓内科学)講座
笹富 佳江	福岡大学腎臓・膠原病内科
佐藤 壽伸	地域医療機能推進機構仙台病院腎臓疾患臨床研究センター
西 慎一	神戸大学医学部腎臓内科
西野 友哉	長崎大学病院第二内科腎臓内科部門
鶴屋 和彦	九州大学大学院医学研究院包括的腎不全治療学
古市 賢吾	金沢大学附属病院血液浄化療法部
星野 純一	虎の門病院腎センター
渡辺 裕輔	埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部

査読学会

日本感染症学会
日本小児腎臓病学会
日本腎臓学会

査読者一覧

石村 栄治	大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
岩野 正之	福井大学医学部腎臓病態内科学講座
内田 啓子	東京女子医科大学腎臓内科
遠藤 正之	東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科
奥田 誠也	久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門
柏原 直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科学教室

片瀨 律子	福岡東医療センター腎臓内科
四方 賢一	岡山大学病院新医療研究開発センター
杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学
鈴木 芳樹	新潟大学保健管理センター
寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科
南学 正臣	東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学・内分泌病態学
平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科
御手洗哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
武曾 惠理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター腎臓内科
守山 敏樹	大阪大学保健センター
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学
吉田 篤博	名古屋市立大学人工透析部・臨床工学室
吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科

エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

IgA 腎症診療ガイドライン作成分科会

湯澤由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科学
漆原 真樹	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野
香美 祥二	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野
片渕 律子	福岡東医療センター腎臓内科
北村 博司	千葉東病院臨床研究センター
小松 弘幸	宮崎大学医学部医学教育改革推進センター
後藤 雅史	国立病院機構京都医療センター総合内科
近藤 秀治	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野
佐藤 光博	地域医療機能推進機構仙台病院・腎臓疾患臨床研究センター
高橋 和男	藤田保健衛生大学医学部腎内科学
高原 幹	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
富田 亮	藤田保健衛生大学医学部腎内科学
原渕 保明	旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
藤垣 嘉秀	帝京大学医学部内科学講座
安田 隆	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
安田 宜成	名古屋大学医学部循環器・腎臓・糖尿病(CKD)先進診療システム学寄附講座
山本 陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

査読学会

日本小児腎臓病学会
日本耳鼻咽喉科学会

査読者一覧

猪阪 善隆	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
今西 政仁	大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科
上田 善彦	獨協医科大学越谷病院病理部
川村 哲也	東京慈恵会医科大学付属病院臨床研修センター
小杉 智規	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
今田 恒夫	山形大学医学部第一内科

清水 章	日本医科大学医学部病理学
城 謙輔	東北大学大学院・医科学専攻・病理病態学講座
杉山 斉	岡山大学大学院慢性腎臓病対策・腎不全治療学
鈴木 仁	順天堂大学医学部腎・高血圧内科
鈴木 祐介	順天堂大学医学部腎・高血圧内科
長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科
成田 一衛	新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学
服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科
平野 景太	足利赤十字病院腎臓内科
久野 敏	福岡大学医学部病理学
古市 賢吾	金沢大学附属病院血液浄化療法部
星野 純一	虎の門病院腎センター
前島 洋平	岡山大学大学院腎・免疫・内分泌代謝内科学
宮崎 正信	宮崎内科医院
宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科
吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科

エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)

「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

RPGN 診療ガイドライン作成分科会

有村 義宏	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
武曾 恵理	公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院腎泌尿器センター腎臓内科
藤元 昭一	宮崎大学医学部医学科血液・血管先端医療学
長谷川みどり	藤田保健衛生大学医学部腎内科学
要 伸也	杏林大学第一内科 (腎臓・リウマチ膠原病内科)
白井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
猪原登志子	京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター早期臨床試験部
小林 正貴	東京医科大学茨城医療センター腎臓内科
板橋美津世	東京女子医科大学第四内科
北川 清樹	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内科
平橋 淳一	慶應義塾大学医学部 血液浄化・透析センター

査読学会

日本リウマチ学会

日本感染症学会

査読者一覧

天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
佐田 憲映	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学
藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学
山田 秀裕	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科
和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
丸山 彰一	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
今井 裕一	愛知医科大学内科学講座腎臓・リウマチ膠原病内科
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学
吉田 雅治	東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
湯村 和子	国際医療福祉大学病院予防医学センター・腎臓内科
川村 哲也	東京慈恵会医科大学臨床研修センター腎臓・高血圧内科
廣村 桂樹	群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学血液・腎臓・リウマチ内科

エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014 執筆者一覧

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
「進行性腎障害に関する調査研究」

研究代表者 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

診療ガイドライン作成分科会

研究分担者 木村健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科

エビデンスに基づく多発性嚢胞腎(PKD)診療ガイドライン 2014 作成分科会

委員長	堀江 重郎	順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科
委員	望月 俊雄	東京女子医科大学腎臓内科
	武藤 智	帝京大学泌尿器科
	花岡 一成	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
	福嶋 義光	信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
	成田 一衛	新潟大学医学系腎・膠原病内科
	奴田原紀久雄	杏林大学泌尿器科
	土谷 健	東京女子医科大学腎臓内科
	鶴屋 和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学
	香村 衡一	千葉東病院泌尿器科
	西尾 妙織	北海道大学大学院医学研究科内科学講座免疫・代謝内科学分野
	諏訪部達也	虎の門病院分院腎センター
	乳原 善文	虎の門病院分院腎センター
	石村 栄治	大阪市立大学大学院医学研究科腎臓病態内科学
	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科
作成協力者	古川 恵一	聖路加国際病院内科感染症科

査読学会

日本泌尿器科学会, 日本透析医学会, 日本小児腎臓病学会, 日本人類遺伝学会, 日本脳神経外科学会,
日本感染症学会, 日本肝臓学会, 日本 IVR 学会, 日本移植学会

査読者一覧

指定査読委員	長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科・医学医療系生命医学領域・腎血管病理学
	此下 忠志	福井大学病態制御医学・内科学(3)
	南学 正臣	東京大学大学院医学系研究科腎臓内科学分野
	田邊 一成	東京女子医科大学泌尿器科
	有村 義宏	杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)
	吉田 克法	奈良県立医科大学附属病院・泌尿器科透析部
	浦 信行	医療法人溪仁会札幌西門山病院

小川 哲也	東京女子医科大学東医療センター内科
佐々木 成	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・腎臓内科学
富田 公夫	東名厚木病院慢性腎臓病研究所
平川 亮	原三信病院腎臓内科
山田 俊輔	福岡歯科大学総合医学講座内科学分野
赤倉功一郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京新宿メディカルセンター泌尿器科
石川 勲	浅ノ川総合病院腎臓内科
上野 俊昭	帝京大学脳神経外科
中山 若樹	北海道大学脳神経外科
岩田健太郎	神戸大学医学研究科微生物感染症学講座感染治療学分野
高橋 聡	札幌医科大学泌尿器科
河田 哲也	北海道社会保険病院腎臓内科
森田 研	北海道大学泌尿器科
要 伸也	杏林大学第一内科(腎臓・リウマチ膠原病内科)
服部 元史	東京女子医科大学腎臓小児科
長谷 弘記	東邦大学医療センター大橋病院・腎臓内科
横山啓太郎	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科
作原 祐介	北海道大学病院放射線診断科
三村 秀文	川崎医科大学附属川崎病院放射線科
田畑 勉	蒼龍会井上病院
平松 信	岡山済生会総合病院腎臓病センター
石田 英樹	東京女子医大泌尿器科
佐藤 滋	秋田大学腎疾患先端医療センター
香美 祥二	徳島大学小児科
幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター腎臓内科

目 次

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

1

I. 疾患概念・定義（病因・病態生理）	2
II. 診 断	3
1. 症候学・臨床症状	3
2. 検査所見	3
III. 疫学・予後	3
1. 発生率・有病率・再発率	3
2. 寛解率・無効率・予後	3
3. 合併症発生率	5
IV. 治 療	5
1. 治療に関する CQ	5
2. 食事指導	15
3. 治療解説と治療アルゴリズム	15

エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2014

23

I. 疾患概念・定義（病因・病態生理）	24
1. 定義・概念・沿革	24
2. 病因・病態生理	24
II. 診 断	25
1. 診 断	25
2. 症状，検査所見	25
3. 病 理	26
4. 重症度分類	26
5. IgA 腎症の特殊型 (atypical forms of IgA nephropathy)	26
III. 疫学・予後	28
1. 発症率，有病患者数	28
2. 自然経過	28
3. 治療指針の変化に伴う予後の変遷	28
4. 初診時または診断時に予後と関連する要因	29
5. 予後と関連する経過中の判定指標	29
6. 尿所見の寛解とその意義	29
7. フォローアップ	29
IV. 治 療	30
1. 総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応	30
2. 免疫抑制療法（成人）の CQ	31
3. 免疫抑制療法（小児）の CQ	37
4. 補助，支持療法（成人）の CQ	37
5. 生活・食事指導の注意の CQ	38
6. ステロイド療法および免疫抑制療法の副作用とその対策	40

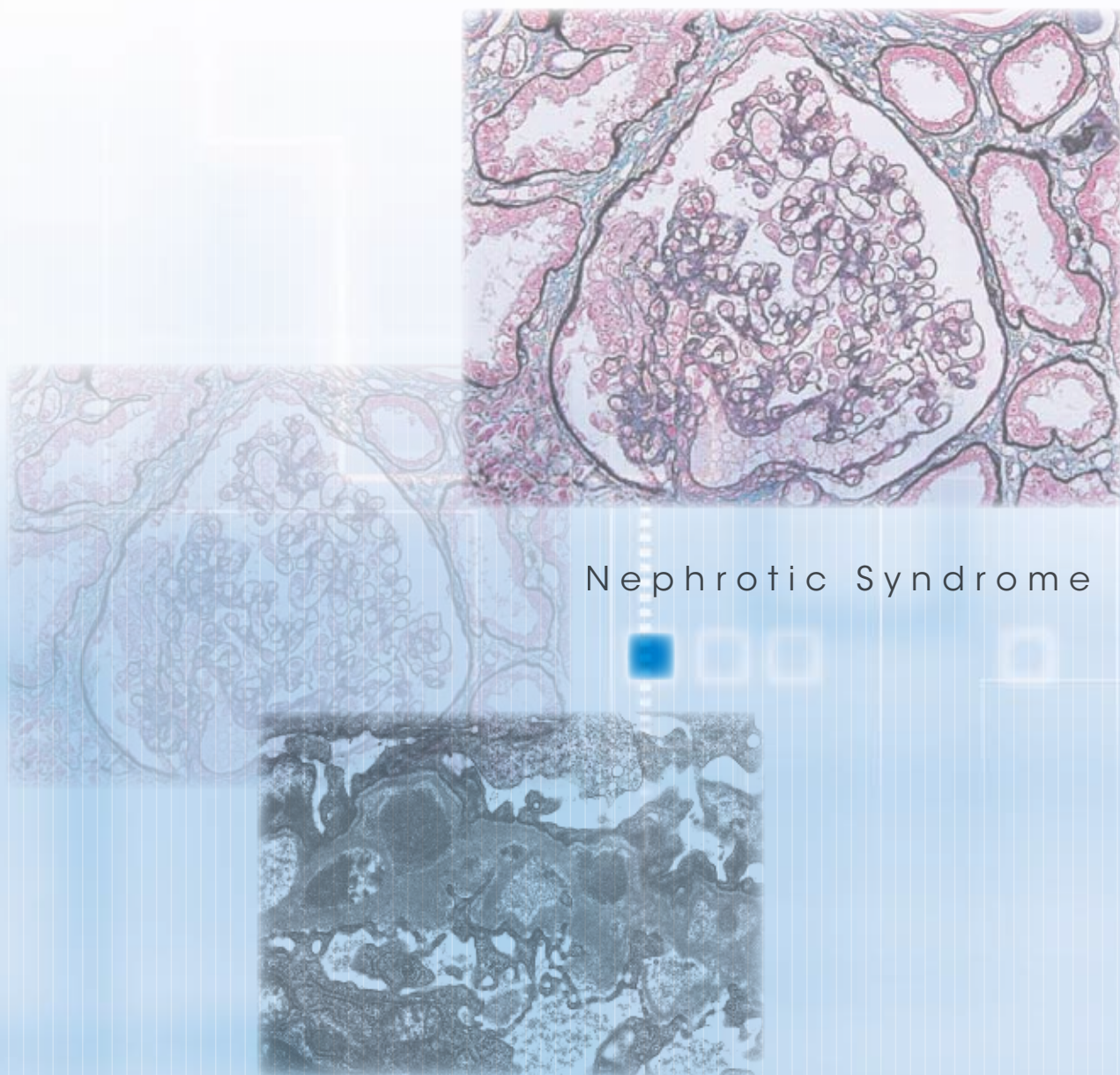
エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014 41

I. 疾患概念・定義 (病因・病態生理)	42
II. 診断	42
III. 疫学・予後	43
IV. 治療	44
1. 治療に関するアルゴリズム	44
2. 診断・治療に関する CQ	45

エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2014 55

I. ADPKD：疾患概念・定義 (病因・病態生理)	56
II. ADPKD：診断	56
1. アルゴリズム	56
2. 診断基準	57
3. 海外の診断基準との比較	57
4. 必要な検査	58
5. 画像診断	58
6. 鑑別診断	59
7. 遺伝子診断 (遺伝子スクリーニングも含めて)	60
8. 小児ならびに若年者での画像診断	60
9. 初発症状	60
10. 腎症状	60
III. ADPKD：疫学・予後	60
IV. ADPKD：治療	61
1. 進行を抑制する治療	61
2. 合併症とその対策	63
3. 末期腎不全に対する治療	65
V. ARPKD：疾患概念・定義 (病因・病態生理)	66
VI. ARPKD：診断	66
1. 診断 (症候学・症状・検査所見)	66
2. 出生前診断	67
VII. ARPKD：疫学・予後	67
VIII. ARPKD：治療	67

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



Nephrotic Syndrome

I 疾患概念・定義(病因・病態生理)

要 約

ネフローゼ症候群は、腎糸球体係蹄障害による蛋白透過性亢進に基づく大量の尿蛋白とこれに伴う低蛋白血症を特徴とする症候群(表1, 表4)である。尿蛋白量と低アルブミン血症の両所見が基準を満たした場合に診断し、明らかな原因疾患がないものを一次性、原因疾患をもつものを二次性に分類する。本症候群では大量の尿蛋白、低アルブミン血症・低蛋白血症に起因する、浮腫、腎機能低下、脂質異常症、凝固線溶系異常、免疫異常症などさまざまな症状を伴う。治療の効果は、治療後一定時期の尿蛋白量により判定する(表2, 表3)。

表1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。
(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)。
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。
血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症(高 LDL コレステロール血症)

注：1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。
2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。
3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。
4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

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/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。
2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解Ⅰ型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。
4) 欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

表3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らない場合とする。
- ・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解Ⅰ型に至らないものとする。
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群：6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。

表4 小児におけるネフローゼ症候群の定義

1. ネフローゼ症候群：高度蛋白尿(夜間蓄尿で 40 mg/時/m²以上) + 低アルブミン血症(血清アルブミン 2.5 g/dL 以下)
2. ステロイド感受性ネフローゼ症候群：プレドニゾロン連日投与 4 週以内に寛解に至るもの
3. 再発：寛解後尿蛋白 40 mg/時/m²以上あるいは試験紙法で早期尿蛋白 100 mg/dL 以上を 3 日間示すものの

Ⅱ 診 断

1. 症候学・臨床症状

要 約

ネフローゼ症候群の主症状は浮腫であり、発症早期には眼瞼など局所的であるが、進行すると胸腹水を伴う全身性の浮腫に拡大する。上気道炎などの感染症や虫さされなどアレルギー症状を契機に発症する場合がある。特に、高齢者のネフローゼ症候群では二次性糸球体疾患の鑑別が必要である。

2. 検査所見

要 約

ネフローゼ症候群では、腎障害以外に多彩な検査異常所見が認められる(表5, 表6)。ネフローゼ症候群の病型ごとに蛋白尿、血尿の程度に相違があり、そのほかの検尿異常としては、多くの場合高比重尿がみられ、顆粒状、脂肪、ろう様円柱など多彩な円柱所見が観察される。血液異常としては、低蛋白血症、高脂血症、腎機能障害、肝機能障害、電解質異常、凝固・線溶異常などが認められる。また、血清学的異常、ホルモン異常、貧血なども出現してくる。

Ⅲ 疫学・予後

1. 発生率・有病率・再発率

要 約

2007年より日本腎臓学会による腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)が構築され、わが国のネフローゼ症候群の疫学に関しても徐々にデータが得られつつある。2010年末までのJ-RBRに登録された病理学的検討では、原発性(一次性)糸球体疾患が最も多く、二次性糸球体疾患のなかでは糖尿病性腎症が最も多かった。また、二次性を除いた一次性糸球体疾患の病型分類では、膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群を合わせると8割近くとなった。再発率に関しては、各病型や報告によって差が認められており、今後の追跡調査の結果が期待される。

2. 寛解率・無効率・予後

要 約

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

表 5 一次性ネフローゼ症候群の検査所見

検査	測定項目	主な所見
尿検査	尿量・尿蛋白定量(1日尿 or 随時尿)・蛋白分画, 尿潜血, 尿沈渣, 顆粒, 脂肪, ろう様円柱 尿蛋白選択性(IgG とトランスフェリンのクリアランス比)	上昇: 蛋白尿・アルブミン尿・脂肪円柱・卵円脂肪
血液検査	末梢血検査	(ときに)赤血球, ヘモグロビン減少
	生化学検査	低下: 総蛋白・アルブミン (ときに)Na, ビタミン D, GFR 上昇: (ときに)BUN, Cr
	脂質検査	上昇: 総コレステロール・LDL・VLDL・IDL・Lp(a)・Apo B・Apo CII・Apo E・HDL-3 不変: HDL 低下: HDL-2
	凝固検査	上昇: フィブリノーゲン, FDP D-dimer 低下: アンチトロンビンⅢ・プラスミノーゲン
	免疫検査	低下: (ときに)IgG など免疫グロブリン・補体成分
胸部 X 線	心胸比・肺血管影・肺肺横隔膜角 肺野陰影	(ときに)肺うっ血
超音波検査	下肢深部静脈血栓症 静脈系虚脱の有無	(循環血液量減少に伴う)静脈系虚脱
腎生検	光顕, 蛍光抗体法, 電顕	腎生検により確定診断される場合が多い

注) 患者病態から二次性ネフローゼ症候群が考えられる場合は, それぞれの基礎疾患に応じた検査を追加する必要がある(例: ループス腎炎によるネフローゼの場合は膠原病系検査項目追加)。

表 6 二次性ネフローゼ症候群の追加検査所見

検査	測定項目	主な所見
尿検査	尿潜血 尿 Bence Jones 蛋白	紫斑病性腎炎や血管炎で(ときに)陽性 パラプロテイン血症で陽性
血液検査	末梢血検査	ループス腎炎で(ときに)汎血球減少や溶血性貧血 多くの感染症や血管炎で白血球や血小板の上昇
	生化学検査	糖尿病性腎症で血糖値・HbA1c・グリコアルブミンなど血糖マーカーの上昇 血管炎・紫斑病性腎炎で CRP や炎症反応の上昇 パラプロテイン血症ではパラプロテインやクリオグロブリンの存在
	脂質検査	リポ蛋白腎症で IDL・アポ E などの異常
	免疫検査	ループス腎炎で抗核抗体・ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体・抗リン脂質抗体陽性・補体低下など 感染症では培養や各種抗原・抗体が陽性
腎生検		各疾患で特徴的な組織学的所見を示すため, 腎生検が最終的な確定診断への筋道になることが多い
画像検査		腫瘍性疾患では CT, MRI, 超音波など各種画像検査や骨髄穿刺などにより原疾患を診断
遺伝子検査		原因遺伝子が特定されている遺伝性疾患では遺伝子検査が有用

3. 合併症発生率

要 約

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

IV 治療

1. 治療に関する CQ

① 疾患別治療

CQ 1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード B 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬は、初回治療において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬単独使用は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される。

推奨グレード なし ステロイドパルス療法は、重篤な腸管浮腫があり経口ステロイドの内服吸収に疑問がある場合は考慮してもよい。

要 約

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)では、初回治療として通常ステロイド療法が行われているがその有効性を検討した。微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド療法は寛解導入に有効性が高く、90%以上の反応率を示す。ステロイドパルス療法は、腸管浮腫など経口ステロイドの内服吸収に疑問がある病態での使用を考慮してもよい。

CQ 2 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンとステロイドの併用は、ステロイド抵抗性あるいは再発例において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制効果は明らかでない。

要 約

ステロイド抵抗性あるいは再発例の微小変化型ネフローゼ症候群に対してシクロスポリンとステロイドの併用は、ステロイド単独と比較して尿蛋白減少、寛解までの期間短縮に有効である。腎機能低下抑制効果に関するエビデンスは見当たらない。

CQ 3 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は、初回治療において尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

推奨グレード なし ステロイドパルス療法は、腸管浮腫が顕著な重症例で考慮されることがある。

要 約

巣状分節性糸球体硬化症に対して、経口ステロイド療法は初回治療において20～50%台の寛解導入率を示し有効である。ただし、組織重型によってステロイドの有効性が異なる。ステロイド抵抗性の例では免疫抑制薬の併用が必要である。

CQ 4 巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは、ステロイド併用により尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制効果も期待される。

要 約

成人の巣状分節性糸球体硬化症に対して、シクロスポリンとステロイド併用は寛解導入に対して有効である。腎機能低下抑制効果のエビデンスは少ないが期待できる。ただし、長期使用における腎毒性の問題は未解決である。

CQ 5 頻回再発型ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 成人の微小変化型ネフローゼ症候群あるいは巣状分節性糸球体硬化症で頻回再発型ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は、尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード C1 ミゾリビンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが、成人の頻回再発型ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし、症例により使用が考慮される。

推奨グレード なし シクロスポリン、シクロホスファミド、ミゾリビンの追加は腎機能低下抑制に有効であるか明らかでない。

要 約

経口ステロイド治療中の成人頻回再発型ネフローゼ症候群に対して、シクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少効果がある。しかし、ミゾリビンに関する効果は不明である。蛋白尿が消失することで腎機能保持は期待されるが、これらの免疫抑制薬の直接的な腎機能保護に関するエビデンスない。

CQ 6 ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対する免疫抑制薬の併用は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対する経口低用量ステロイドへのシクロスポリン(3.5 mg/kgBW/日)の追加併用は、尿蛋白減少および腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

推奨グレード なし そのほかの免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうかは明らかでない。

要 約

ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対して、シクロスポリンの追加には尿蛋白減少効果がある。寛解例では腎機能低下抑制効果もみられる。しかし、クロラムブシル、ミコフェノール酸モフェチルの追加にはシクロスポリン以上の尿蛋白減少効果はなく、これらの免疫抑制薬の直接的な腎機能保護に関するエビデンスもない。

CQ 7 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは支持療法は、一部の症例では非ネフローゼレベルまで尿蛋白減少がみられ考慮してもよい。

推奨グレード なし 長期的な視点からは腎機能低下抑制は期待できない。

要 約

ネフローゼ型膜性腎症に対して無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法で、一部の症例に対しては尿蛋白減少効果が得られる。しかし、腎機能低下抑制に優れているとはいえない。特に高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く注意する必要がある。

CQ 8 膜性腎症に対するステロイド単独治療は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

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

推奨グレード なし 尿蛋白減少に対する有効性は明らかではない。

要 約

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

CQ 9 膜性腎症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 膜性腎症に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

要 約

ステロイド抵抗性あるいは初期治療の膜性腎症に対して、ステロイドとシクロスポリンの併用は、ステロイド単独に比べて尿蛋白減少と腎機能低下抑制に効果があることが報告されている。しかし、ステロイドとシクロスポリンの併用とステロイドとアルキル化薬の併用とを比較した場合、前者の有意性は確認されていない。

CQ 10 膜性腎症に対するミゾリビンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 ステロイド療法に抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対するミゾリビンの併用は、尿蛋白減少に有効である可能性があり考慮される。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制効果は明らかでない。

要 約

膜性腎症に対して、ステロイドに加えてミゾリビンを使用すると、尿蛋白減少効果があることが報告されている。しかし、症例数の多いランダム化比較試験にて効果は確認されていない。なお、ミゾリビンは腎不全患者では減量の必要があるのでその点は使用上注意を要する。

CQ 11 膜性腎症に対するアルキル化薬は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

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

要 約

欧米ではステロイド単独に比してステロイドとアルキル化薬の併用が寛解導入には有効であるとされている。しかし、後ろ向き研究ではあるが日本人では同等であるとする報告がある。アルキル化薬は副作用の頻度が高いことに注意する必要がある。クロラムブシルのほうがシクロホスファミドより副作用発症率は高い。

CQ 12 非ネフローゼ型膜性腎症に対する支持療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬、脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制に有効かは明らかでない。

要 約

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

CQ 13 ネフローゼ型特発性膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 小児では特発性膜性増殖性糸球体腎炎に対しステロイド療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。成人では有効性は明らかでないが、一部の症例ではステロイド療法を行うことを考慮してもよい。

要 約

小児の特発性膜性増殖性糸球体腎炎では観察研究により、ステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果が示されており有効と思われる。成人ではエビデンスは確立されていないが、一部の症例ではステロイド療法を行うことを考慮してもよい。

② ステロイド使用方法

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

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

要 約

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

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

推奨グレード C1 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイド内服増量あるいは投与方法の変更を考慮する。

要 約

全身性浮腫がある症例ではステロイド内服効果は減弱する可能性があり、したがって静注ステロイド療法あるいはステロイドパルス療法を考慮する必要があるかもしれない。

CQ 16 ステロイド減量法として隔日投与は副作用防止に推奨されるか？

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

要 約

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

CQ 17 ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療より減量して使用することが推奨されるか？

推奨グレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群の再発病態に応じて判断することを推奨する。

推奨グレード なし ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する意見に分かれている。

要 約

ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療と異なるべきかについては意見の分かれるところであり、初回治療と同じ、あるいはプレドニゾロン 20～30 mg/日としており考え方は一致していない。

CQ 18 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間に目安はあるのか？

推奨グレード C1 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間を設けることを推奨する。

推奨グレード なし 期間に関しては病型と個々の病態に応じて判断することを推奨する。

要 約

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

3 保険適用外(2013 年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果

CQ 19 リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 リツキシマブは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(保険適用外)。

要 約

リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。

CQ 20 ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

推奨グレード C1 ミコフェノール酸モフェチルは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(保険適用外)。

要 約

ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF)はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。

CQ 21 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

推奨グレード C2 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して有効であるかどうか検証は不十分で明らかでなく、第一選択薬としては推奨しない。

推奨グレード C1 アザチオプリンは第二選択薬として、ステロイド薬の減量目的、あるいはステロイド抵抗性症例に対して使用することは考えられる。

要 約

アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。一次性ネフローゼ症候群の有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。第一選択薬としては推奨しない。

4 高齢者ネフローゼ症候群

CQ 22 高齢者ネフローゼ症候群の治療に免疫抑制薬は推奨されるか？

推奨グレード C1 高齢者ネフローゼ症候群に対して、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する(ただし、高齢者のネフローゼ症候群に関しては、免疫抑制薬の有効性と安全性のバランスは十分に明らかではない)。

要 約

高齢者ネフローゼ症候群のみを対象とした臨床研究は少ないが、尿蛋白減少に対する効果は若年と同等とする報告もある。しかし、副作用の発現頻度は若年者より高く、シクロホスファミドよりクロラムブシルのほうが副作用の発現率が高い。

5 補助療法・支持療法

CQ 23 RA 系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

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

要 約

RA 系阻害薬がネフローゼ症候群を示す膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症において尿蛋白減少効果を報告する研究がいくつかあるが、RA 系阻害薬のみで完全寛解に達するまでの効果はほとんど報告されていない。また、これらの研究において高血圧がないネフローゼ症候群症例のみを対象とした研究はほとんどない。

CQ 24 利尿薬はネフローゼ症候群の浮腫軽減に対して推奨されるか？

推奨グレード B 経口利尿薬、特にループ利尿薬は、浮腫の軽減に対して有効であり推奨する。

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

要 約

経口ループ利尿薬単独、あるいは経口ループ利尿薬とチアジド系利尿薬の併用はネフローゼ症候群の浮腫軽減に有効である。静注ループ利尿薬が重症浮腫症例に適応があると考えられる。単回投与、複数回投与、持続投与の効果を比較研究したデータは認められない。

CQ 25 アルブミン製剤はネフローゼ症候群の低蛋白血症改善を目的として推奨されるか？

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

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

要 約

アルブミン製剤のネフローゼ症候群に対する浮腫改善・利尿効果は明らかでない。むしろ、高血圧を悪化させる場合がある。

CQ 26 抗血小板薬・抗凝固薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少と血栓予防に推奨されるか？

推奨グレード C2 抗血小板薬、抗凝固薬は、単独でネフローゼ症候群における尿蛋白を減少させる効果があるかどうか明らかでない。

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

要 約

抗血小板薬、抗凝固薬が単独でネフローゼ症候群の蛋白尿減少効果を示す証拠は少ない。よって有効性は明らかでない。ワルファリンに関しては致命的肺塞栓症の発症数が減少したとする報告がある。

CQ 27 スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善に有効であり使用を推奨する。ただし、心血管系疾患の発症を予防し生命予後改善効果があるかは明らかでない。

要 約

ネフローゼ症候群の症例にスタチン製剤を使用しても、一般人と同様に総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪低下作用、HDL コレステロール増加作用がある。しかし、心血管疾患予防効果や生命予後改善効果を一次エンドポイントとした前向き研究がなく、生命予後改善効果は不明である。

CQ 28 エゼチミブはネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C2 エゼチミブ単独投与のネフローゼ症候群における脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかではなく推奨しない。

要 約

ネフローゼ症候群を対象疾患としてエゼチミブ単独投与の臨床効果を検証した論文はなく、脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかでない。

CQ 29 LDL アフェレシスは難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか？

推奨グレード C1 LDL アフェレシスは、高 LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し有効であり推奨する。

要 約

症例研究レベルにおいて、LDL アフェレシスは難治性ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少効果が約半数の症例に認められる。

CQ 30 体外限外濾過療法 (ECUM) はネフローゼ症候群の難治性浮腫・腹水に対して推奨されるか？

推奨グレード C1 薬物療法によるコントロールが困難な難治性浮腫や腹水に対して、体外限外濾過療法 (ECUM) による除水は有効であり推奨する。

要 約

症例研究において、ECUM はネフローゼ症候群の浮腫や腹水に対する改善効果が報告されている。

CQ 31 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防に ST 合剤は推奨されるか？

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

要 約

ネフローゼ症候群に対する直接的な有効性を示す論文はないものの、ほかの類似の病態に対するガイドラインから考えて、ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防に ST 合剤投与は妥当と考えられる。

CQ 32 ネフローゼ症候群の感染症予防に免疫グロブリン製剤は推奨されるか？

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

要 約

エビデンスは少ないながら、低ガンマグロブリンを呈するネフローゼ症候群の感染予防に免疫グロブリン製剤は有効である可能性が示されている。投与する際は、リスクや医療経済面などデメリットを十分考慮する。

CQ 33 ネフローゼ症候群の治療で抗結核薬の予防投与は推奨されるか？

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

要 約

潜在性結核感染症の場合、ネフローゼ症候群に対する治療としての免疫抑制療法によりこれが活動性結核となるリスクが高まる。ネフローゼ症候群に限定した潜在性結核感染症の治療の報告は乏しいが、免疫抑制療法が必要なネフローゼ症候群では潜在性結核感染症の治療が必要である。

CQ 34 B型肝炎合併ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法は推奨されるか？

推奨グレード C1 B型肝炎ウイルス治療を開始してから免疫抑制療法を開始することを推奨する。

要 約

B型肝炎合併例に免疫抑制療法を行う場合は、免疫抑制療法開始前に、B型肝炎ウイルス感染に関する検索を十分に行い、感染が確認された際には、B型肝炎ウイルス治療を行ってから免疫抑制療法を開始する。

6 生活指導・食事指導**CQ 35** 膜性腎症の癌合併率は一般人口より高いのか？

推奨グレード なし わが国の膜性腎症の癌合併率は欧米ほど高率ではないが、一般人口との比較は明らかでない。

要 約

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

CQ 36 ネフローゼ症候群における安静・運動制限は推奨されるか？

推奨グレード C2 ネフローゼ症候群における安静・運動制限の有効性は明らかではないので推奨しない。

要 約

ネフローゼ症候群を呈する患者における安静および運動制限の効果を直接的に検証した報告はない。ネフローゼ症候群による血液凝固能亢進や長期臥床による血流うっ滞は、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の危険因子と考えられていることから、過度の安静は好ましくない。深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症予防のため

めの運動は許容される。

CQ 37 ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群に予防接種は推奨されるか？

推奨グレード B ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ患者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する。

要 約

ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者において、肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種による感染阻止効果を直接検証した報告はない。しかし感染リスクが高いことやワクチン接種により予想される利点および安全性を考慮すると、予防接種を行うことが明らかに不適当と考えられる場合を除き、接種が推奨される。一方、免疫抑制療法中の生ワクチン投与は現時点では一定の見解がない。

CQ 38 ネフローゼ症候群における大腿骨骨頭壊死の予防法はあるのか？

推奨グレード なし ネフローゼ症候群における予防策の検討は見当たらない。ステロイドの使用量を必要最小限とすることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

要 約

ネフローゼ症候群の患者を対象として、ステロイド性大腿骨骨頭壊死の予防法を直接検証した報告はない。現在のところ、ネフローゼ症候群においても、ステロイドの過剰な使用を避けることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

CQ 39 ネフローゼ症候群の発症・再発予防に精神的ストレス回避は推奨されるか？

推奨グレード C1 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防に精神的ストレス回避が有効であり、これらの病型では再発予防に精神的ストレス回避を推奨する。ただし、成人ネフローゼ症候群では再発予防に精神的ストレス回避が有効かは明らかでない。

要 約

ネフローゼ症候群の新規発症と精神的ストレスとの関係についての報告はいまだないが、小児において精神的ストレスとネフローゼ症候群再発との関係についての報告がみられ、両者の因果関係を強く示唆すると結論づけられている。一方、成人における原発性ネフローゼ症候群の発症・再発と精神的ストレスの因果関係に関しての報告はいまだなく、今後の検討課題である。

CQ 40 ネフローゼ症候群における脂質制限食は脂質異常と生命予後改善に推奨されるか？

推奨グレード C1 ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症改善に有効であり推奨する。ただし、ネフローゼ症候群患者の生命予後を改善するかどうかは明らかでない。

要 約

ネフローゼ症候群患者において、低コレステロール食や野菜大豆食による脂質制限が脂質代謝異常を改善させる。しかし、生命予後の改善に効果があるか検証した論文はなかった。

2. 食事指導

要 約

食塩制限は、ネフローゼ症候群の浮腫を軽減するために必要である。ネフローゼ症候群では血漿レニン活性(PRA)低下や心房ナトリウム利尿ペプチド(ANP)上昇など体液過剰を示すホルモン異常がみられ、overfilling 仮説による塩分貯留に矛盾しない病態がある。ネフローゼ症候群に対するたんぱく質制限食の有効性に関するエビデンスは十分ではなく、過度のたんぱく質制限は推奨されていない。日本腎臓学会による「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」では、微小変化型ネフローゼ症候群患者では1.0~1.1 g/kg 標準体重/日、微小変化型ネフローゼ症候群以外のネフローゼ症候群患者では0.8 g/kg 標準体重/日のたんぱく質制限が推奨されている。窒素バランスを保つためにネフローゼ症候群のエネルギー摂取量として35 kcal/kg 標準体重/日が推奨されている。

3. 治療解説と治療アルゴリズム

要 約

ネフローゼ症候群の治療法を病型別にまとめた。また、記載した治療法の関連エビデンスとなるCQのステートメントあるいは解説の一部を列記した。さらに、補助療法・支持療法、生活指導・食事指導にかかわる内容に関しても、CQのステートメントあるいはその解説の一部を列記した。

このガイドラインに提示した治療法は、2002年に厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会によって提示された「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」、2011年に第2次改訂版として発表された「ネフローゼ症候群診療指針」に示された治療指針を参考に作成している。わが国あるいは海外ですでに発表されたエビデンス論文を基に、新しい考え方も盛り込んでいる。

残念ながら提示したCQが治療法、あるいは治療アルゴリズムすべてを論理的に支持するようにはなっていない。可能な限り、ここに提示した治療法や治療アルゴリズムに沿った判断の参考となるようにCQは設けられている。

現在のネフローゼ症候群は、患者が高齢化しておりかつ内科的合併症も多く有するようになっている。したがって個々の患者の治療法に関しては必ずしもガイドラインに示された治療法に遵守する必要はなく、個別的対応も必要であると考えらる。

また、薬剤の使用法に関しては、「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」、「ネフローゼ症候群診療指針」の内容を参考として、本ガイドライン作成委員による意見も加えて記載している。必ずしも海外の論文に記載された薬剤選択、あるいは薬剤治療量は日本人にそのまま適応できるものではないと判断している。

なお、保険外適用の治療薬は、2013年ガイドライン作成時点での判断に基づくものであり、将来的には保険適用薬に変更となる可能性もある。

1) MCNS の治療

1. 初期治療

初期治療量としてプレドニゾロン0.8~1 mg/kgBW/日(最大60 mg)相当で開始し、寛解後1~2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/日に達したら再発をきたさない最小量で1~2年程度漸減しながら継続し中止する。

ステロイドパルス療法は安易に選択するのではなく、経口ステロイドの吸収障害が予測される際に使用を考慮する(図1)。

●微小変化型ネフローゼ症候群では初回の経口ステロイド療法により高い寛解率が得られる(CQ1)。

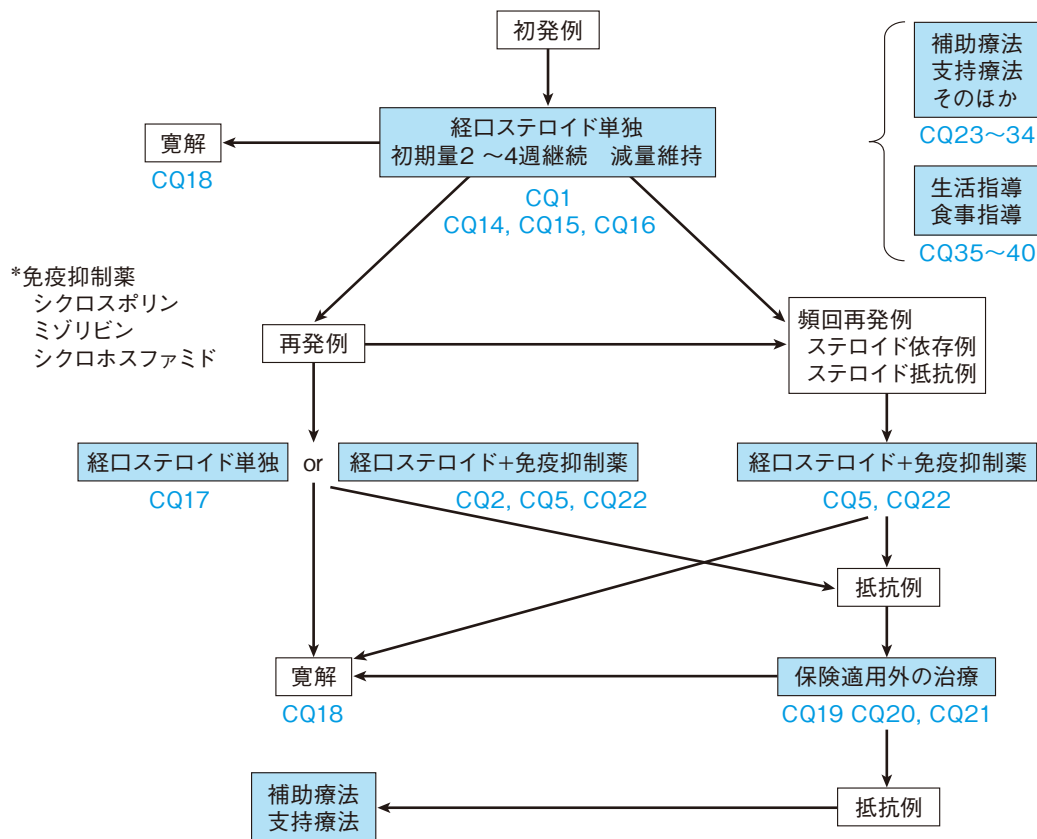


図1 MCNSの治療

- 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬単独使用は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される(CQ1).
- ステロイドパルス療法は、重篤な腸管浮腫など経口ステロイドの内服吸収に疑問がある病態での使用を考慮してもよい(CQ1).
- ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法を行っている日以外)には経口ステロイドを使用することを勧める(CQ14).
- 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイド内服増量あるいは投与方法の変更を考慮する(CQ15).
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ16).
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが、微小変化型ネフローゼ症候群では24週は続ける必要があるともいわれる(CQ18).

2. 再発例

ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する。

- ネフローゼ症候群再発時の治療法に関しては意見が分かれている(CQ17).

3. 頻回再発例, ステロイド依存例, ステロイド抵抗例

ステロイドに加えて、免疫抑制薬(シクロスポリン 1.5～3.0 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)を追加投与する。

(ミゾリビンの有効性は成人では十分に確認されていないが、小児で有効性が確認されており治療選択薬として記載した)

(免疫抑制薬を使用する際は、年齢、合併症などを考慮して慎重に使用する。合併症発現は高齢者で多くな

る)

- 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンとステロイドの併用は、ステロイド抵抗性あるいは再発例において尿蛋白減少に有効であり推奨する(CQ2, CQ5).
- 成人の微小変化型ネフローゼ症候群あるいは巣状分節性糸球体硬化症で頻回再発型ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少に有効であり推奨する(CQ5).
- ミゾリピンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが、成人の頻回再発型ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし、症例により使用が考慮される(CQ5).
- ステロイド依存例あるいはステロイド抵抗例に関してもシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少に対してはある程度有効である(CQ5).
- 近年高齢者でも MCNS の発症がみられる。高齢者ネフローゼ症候群のみを対象とした臨床研究は少ないが、高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、尿蛋白減少に対する効果は若年と同等とする報告もある。しかし、副作用の発現頻度は若年者より高いので注意が必要である(CQ22).

4. 保険外適用(2013年ガイドライン作成現在)の治療薬

通常の保険適用範囲の治療薬を使用しても抵抗性を示す症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるリツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンの使用が考えられるが、これらの薬剤の尿蛋白減少、腎機能低下抑制に対する有効性はエビデンスが少なく明らかではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(CQ19, CQ20, CQ21).

2) FSGS の治療

1. 初期治療

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

- 巣状分節性糸球体硬化症に対して、経口ステロイド療法は20~50%台の寛解導入率を示す。よって第一選択薬として使用することは妥当と考えられる(CQ3).
- ステロイドパルス療法は、腸管浮腫が顕著な重症例で考慮されることがある(CQ3).
- ステロイドパルス療法間(パルス療法以外の日)には経口ステロイドを使用することを考慮する(CQ14).
- 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイド内服増量あるいは投与方法の変更を考慮する(CQ15).
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ16).
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが巣状分節性糸球体硬化症での観察研究では、平均6カ月間続けられている。(CQ18).
- 高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、尿蛋白減少に対する効果は若年と同等とする報告もある。しかし、副作用の発現頻度は若年者より高いので注意が必要である。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する(CQ22).

2. 再発例、頻回再発例

ステロイド治療にもかかわらず頻回再発を示す例に対しては、シクロスポリン 2.0~3.0 mg/kgBW/日を併用する。

- FSGS の再発例、特に頻回再発例に関しては、ステロイド単独治療よりステロイドとシクロスポリンの併用を選択する(CQ5, CQ17, CQ22).

3. ステロイド依存例、ステロイド抵抗例

4週以上のステロイド治療にもかかわらず、完全寛解あるいは不完全寛解Ⅰ型(尿蛋白1 g/日未満)に至ら

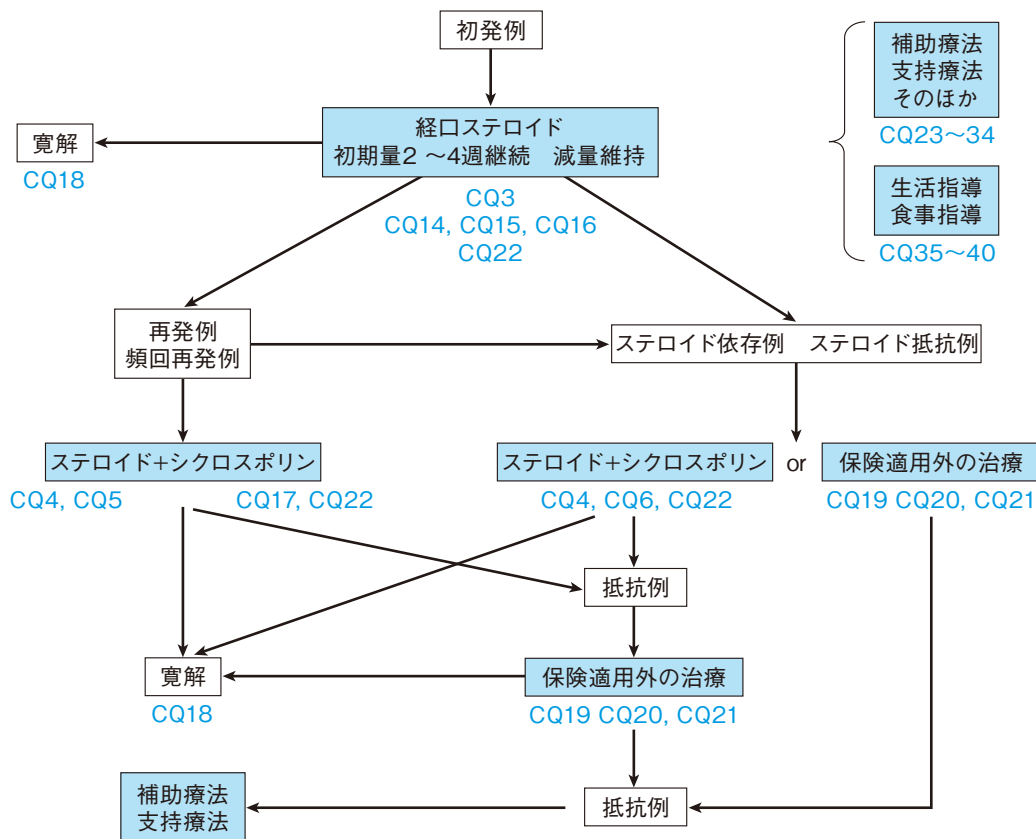


図2 FSGSの治療

ない場合はステロイド抵抗性としてシクロスポリン 2.0～3.0 mg/kgBW/日を併用する。

- ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、ステロイド単独より尿蛋白減少効果に優るともいわれる。ただし、シクロスポリンの長期使用においては副作用に注意する必要がある(CQ4)。
- 尿蛋白減少に対して、シクロスポリン以上の効果がミゾリピン、またはシクロホスファミドにあるかは明らかでない(CQ6)。
- 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(CQ22)。

4. 保険外適用(2013年ガイドライン作成現在)の治療薬

通常の保険適用範囲の治療薬を使用しても抵抗性を示す症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるリツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンの使用が考えられるが、これらの薬剤の尿蛋白減少、腎機能低下抑制に対する有効性はエビデンスが少なく明らかではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(CQ19, CQ20, CQ21)。

3) 膜性腎症の治療

1. 初期治療

初期治療量として経口プレドニゾロン(PSL) 0.6～0.8 mg/kgBW/日相当を4週間投与する。または、経口ステロイドとシクロホスファミド 50～100 mg/日の併用にて治療を開始する。少量経口ステロイドとシクロスポリンによる初期治療は、糖尿病などステロイドの副作用が危惧される病態を有する症例で考慮される(図3)。

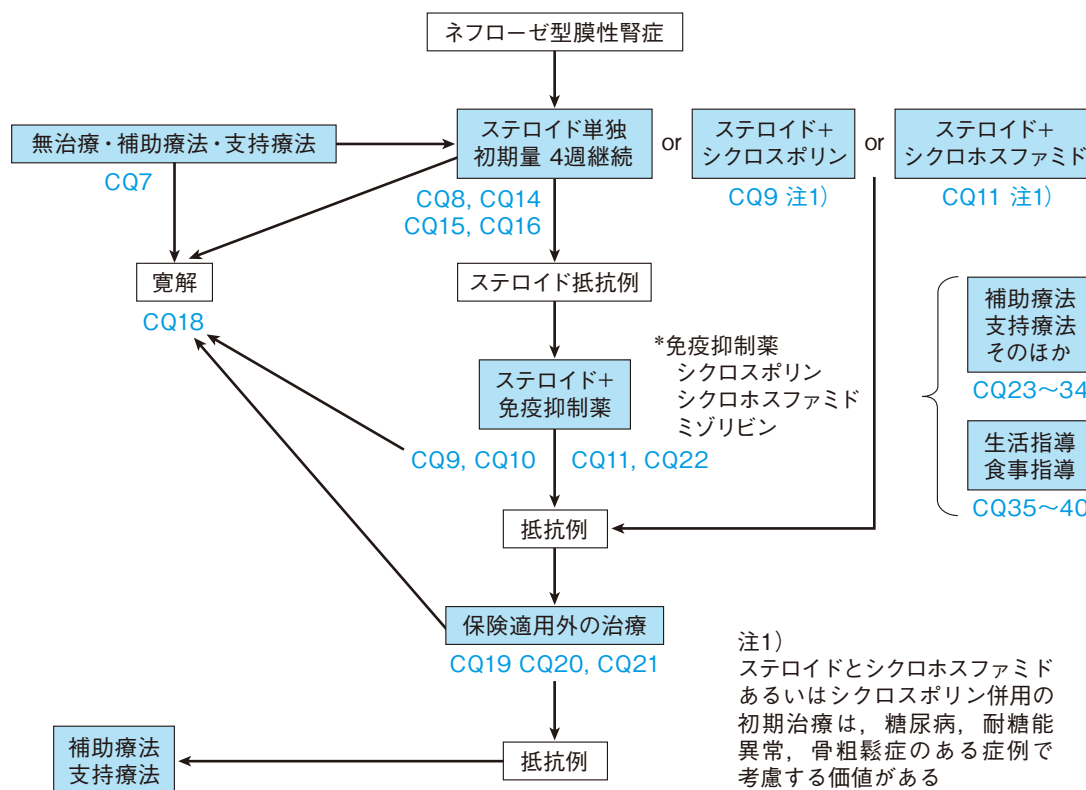


図3 ネフローゼ型膜性腎症の治療

- ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは支持療法は、一部の症例では非ネフローゼレベルまで尿蛋白減少がみられ考慮される。しかし、腎機能低下抑制は期待できない(CQ7)。
- ステロイド単独治療は無治療群と比較して尿蛋白減少効果に関して優れているとはいえない。膜性腎症に対して、ステロイド単独治療は支持療法と比較して腎機能低下抑制に有効である可能性がある(CQ8)。
- 日本人を対象とした後ろ向き研究では、ステロイド単独治療、ステロイド+シクロホスファミド併用群、支持療法群の間で寛解率に有意差はない。しかし、前者2つには支持療法群と比較すると腎機能低下抑制効果が認められた(CQ8)。
- 膜性腎症に対してステロイドとシクロスポリンの併用は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する(CQ9)。
- 膜性腎症を対象としたメタ解析では、アルキル化薬との比較において、シクロスポリンの優位性は明らかではないと結論づけられている(CQ9)。
- 全身性浮腫が顕著である症例では、ステロイドの内服増量あるいは静脈投与など投与方法の変更が推奨される(CQ15)。
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ16)。
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが膜性腎症では平均6カ月続ける必要があるともいわれる(CQ18)。
- 高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、尿蛋白減少に対する効果は若年と同等とする報告もある。しかし、副作用の発現頻度は若年者より高いので注意が必要である。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する(CQ22)。

2. ステロイド抵抗性

ステロイドで4週以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解Ⅰ型(尿蛋白1g/日未満)に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制薬、シクロスポリン 2.0～3.0 mg/kgBW/日、またはミゾリビン 150 mg/日、またはシクロホスファミド 50～100 mg/日の併用を考慮する。

- ステロイド抵抗性の膜性腎症に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、尿蛋白減少に有効である(CQ9)。
- ステロイド療法に抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対してミゾリビンの併用は尿蛋白減少に有効である(CQ10)。
- ステロイド療法に抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対してシクロホスファミドの併用は尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効である(CQ11)。ただし、副作用の頻度も高く、また日本人でのエビデンスは少なく、使用に関しては慎重な判断が必要である。

3. 非ネフローゼ型膜性腎症

- 非ネフローゼ型膜性腎症に対するRA系阻害薬、脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる(CQ12)。
- 非ネフローゼ型膜性腎症に対するRA系阻害薬、脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、腎機能低下抑制に有効か明らかでない(CQ12)。

4) 膜性増殖性糸球体腎炎

- 小児では特発性膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。成人では有効性は明らかでないが、一部の症例ではステロイド療法を行うことを考慮してもよい(CQ13)。

5) 補助療法・支持療法

1. RA系阻害薬

- RA系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候群において、尿蛋白減少効果があり推奨する。高血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどうかは明らかでない(CQ23)。

2. 利尿薬

- 経口利尿薬、特にループ利尿薬は、浮腫の軽減に対して有効であり推奨する。静注利尿薬は、経口利尿薬の効果が不十分な場合、体液量減少に有効でありその使用を考慮する(CQ24)。

3. アルブミン製剤

- アルブミン製剤のネフローゼ症候群における浮腫や低蛋白血症に対する改善効果はなく、高血圧を悪化させる可能性があり推奨しない。ただし、重篤な循環不全や肺水腫を呈する場合には、効果は一時的ではあるもののアルブミン製剤の使用が有効なことがある(CQ25)。

4. 抗血小板薬、抗凝固薬

- 抗血小板薬、抗凝固薬は、ネフローゼ症候群における尿蛋白減少に単独で有効であるか不明であり、単独での使用は推奨しない。抗凝固薬投与はネフローゼ症候群の血栓症予防に有効であり、使用を考慮する。抗血小板薬はネフローゼ症候群の血栓症予防に関する有効性は明らかではない(CQ26)。

5. スタチン製剤

- スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善に有効であり使用を推奨する。心血管系疾患の発症を予防し生命予後改善効果があるかは明らかでない(CQ27)。

6. エゼチミブ

- エゼチミブ単独投与のネフローゼ症候群における脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかでない(CQ28)。

7. LDL アフェレシス

- LDL アフェレシスは、高LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し有効であり推奨する(CQ29).

8. 体外限外濾過療法(ECUM)

- 薬物療法によるコントロールが困難な難治性浮腫や腹水に対して、体外限外濾過療法(ECUM)による除水は有効であり推奨する(CQ30).

9. ST 合剤

- ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防としてST 合剤は有効である可能性があり推奨する(CQ31).

10. 免疫グロブリン製剤

- 低ガンマグロブリン血症があり感染症のリスクが高い症例では、感染予防に免疫グロブリン製剤の使用を考慮してもよい(CQ32)(予防投与は保険適用外).

11. 抗結核薬

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

12. B 型肝炎ウイルス治療

- B 型肝炎ウイルス治療を開始してから免疫抑制療法を開始することを推奨する(CQ34).

6) 生活指導・食事指導

1. 癌スクリーニング

- わが国の膜性腎症の癌合併率は欧米ほど高率ではないが、一般人口との比較は明らかでない(CQ35).

2. 安静・運動制限

- ネフローゼ症候群における安静・運動制限の有効性は明らかではないので推奨しない(CQ36).

3. ワクチン接種

- ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ患者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する(CQ37).

4. ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死

- ネフローゼ症候群における予防策の検討は見当たらない. ステロイドの使用量を必要最小限とすることがステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある(CQ38).

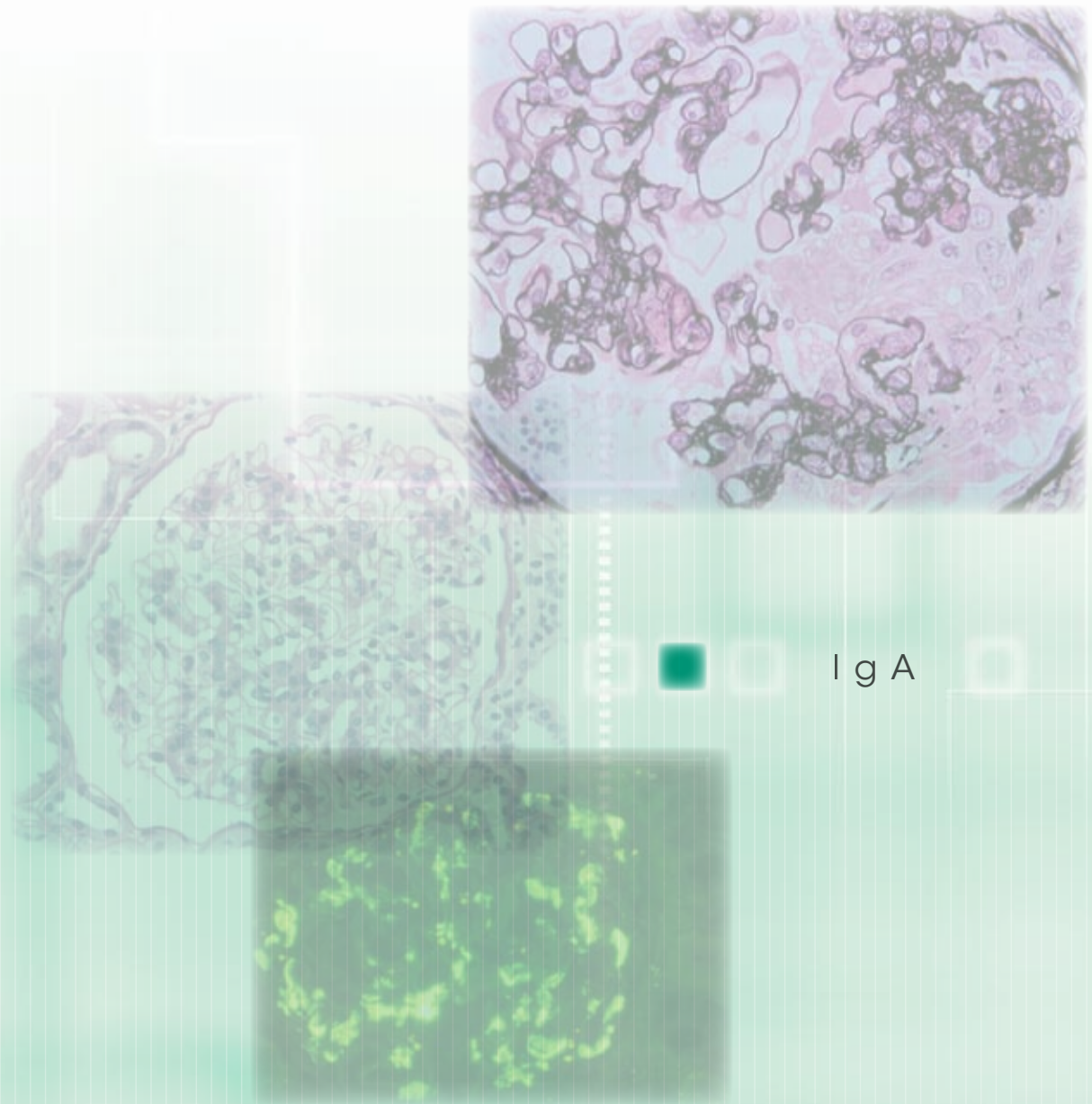
5. 精神的ストレス回避

- 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防に精神的ストレス回避が有効であり、これらの病型では再発予防に精神的ストレス回避を推奨する. ただし、成人ネフローゼ症候群では再発予防に精神的ストレス回避が有効かは明らかでない(CQ39).

6. 食事指導

- ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症改善に有効であり推奨する. ただし、ネフローゼ症候群患者の生命予後を改善するかどうかは明らかでない(CQ40).

エビデンスに基づく
IgA 腎症診療
ガイドライン 2014



I 疾患概念・定義(病因・病態生理)

1. 定義・概念・沿革

要 約

IgA 腎症は腎炎徴候を示唆する尿所見を呈し、優位な IgA 沈着を糸球体に認め、その原因となり得る基礎疾患が認められないものである。腎炎徴候を示唆する尿所見とは糸球体性の血尿、尿蛋白陽性をいう。診断には腎組織所見が必須であり、糸球体の IgA 沈着部位は主にメサンギウムであるが、糸球体への沈着を認めることもある。多くは C3 の沈着を同時に認める。腎生検後、約 20 年で 40% が末期腎不全に陥ると報告され、RA 系阻害薬、抗血小板薬、経口副腎皮質ステロイド薬、ステロイドパルス療法、口蓋扁桃摘出術、魚油、免疫抑制薬の投与が行われているが、確立された治療法はなく、それぞれの治療効果の検証が行われている。

2. 病因・病態生理

1) 病因総論

要 約

IgA 腎症は、何らかの原因で糸球体沈着性の IgA1 が血液中に増加し、メサンギウムに沈着し腎障害を生じると考えられる。本症病因はいまだ明らかでないが、上気道感染時に悪化する例を認め、粘膜免疫が病因に関与すると考えられる。糸球体に沈着する IgA1 の産生・増加、糸球体への沈着、沈着からメサンギウム細胞・基質の増殖、腎炎の継続・進行と多くの機序が関与する。これらの病因機序には遺伝素因がかかわる。

2) IgA 腎症と遺伝

要 約

IgA 腎症は多くが孤発性に生じるが、約 10% に家族性 IgA 腎症を認める。孤発性 IgA 腎症においても発症に地域差、人種差を認め、多因子遺伝が関与する。孤発性と家族性 IgA 腎症では責任遺伝子が異なり、疾患に対する遺伝の関与も個人または家系により単一遺伝子から多因子遺伝までさまざまである。常染色体優性遺伝の集積を認める家系もある。関連解析をゲノム全域に適応した全ゲノム関連解析(GWAS)が近年行われ大きな成果をあげている。

3) IgA 腎症と IgA 分子異常

要 約

本症患者では約半数に血中 IgA 値の上昇を認め、骨髄または粘膜からの IgA1 産生上昇を伴う。糸球体沈着 IgA1 は血中 IgA1 に由来する。本症の血中 IgA1 分子について詳細な解析が行われてきた。IgA1 ヒンジ部には O 結合型糖鎖が集簇し結合しているが、患者血清 IgA1 および糸球体より抽出された IgA1 において、ガラクトース(Gal)が欠損した O 結合型糖鎖をもつ糖鎖異常 IgA1 が増加している。

4) IgA 腎症と粘膜免疫

要 約

一部の症例で上気道感染や消化管感染により、肉眼的血尿を伴う臨床症状の増悪を認めることから、本症病因と粘膜免疫との関連が疑われる。実際に本症では上気道感染後に血液中の多量体 IgA1 増加を認め、扁桃摘出で腎症改善例を認める。粘膜免疫の異常が血液中の多量体 IgA1 増加、糸球体沈着につながる可能性が指摘されている。

5) IgA 腎症と IgA1 糸球体沈着

要 約

本症は IgA1 の選択的な沈着を認める。沈着 IgA1 はメサングウムに親和性を示し、血清 IgA より酸性で λ 軽鎖をもち、J 鎖を認める 2 量体または多量体 IgA1 である。さらに沈着 IgA1 はヒンジ部 O 結合型糖鎖異常を認める。血清中の多量体 IgA1 を含む高分子 IgA1 が糸球体に沈着する。

6) IgA 腎症と糸球体障害

要 約

IgA 沈着によるメサングウム細胞の活性化と補体活性化が腎炎を惹起し、続いてポドサイト障害、尿細管障害が生じる。メサングウム細胞から放出される液性因子はポドサイト障害、尿細管間質障害に重要な役割を果たす(糸球体-ポドサイト-尿細管クロストーク)。

II 診 断

1. 診 断

要 約

臨床所見から IgA 腎症の診断を推定する試みが報告されているが、IgA 腎症は腎生検によってのみ診断される。その定義は免疫組織化学的に糸球体への IgA の優位な沈着がみられる腎炎である。本症と類似の腎生検組織所見を示し得る紫斑病性腎炎(IgA 血管炎)、肝硬変症、ループス腎炎、関節リウマチに伴う腎炎などとは、各疾患に特有の全身症状の有無や検査所見によって鑑別を行う。

2. 症状、検査所見

1) 臨床症状・身体所見

要 約

大部分の症例が無症候性の検尿異常で発見される。急性腎炎様症候やネフローゼ症候群による浮腫が発見の動機となることもある。しばしば急性上気道炎に肉眼的血尿を併発する。しかし、肉眼的には口蓋扁桃に IgA 腎症に特異的な所見は認めない。進行性の腎機能低下例では、中等度から高度蛋白尿、高血圧、腎機能低下の順で出現することが多い。

2) 尿検査所見

要 約

大多数の症例が無症候性血尿・蛋白尿で発症し、この検尿異常の発見を契機に腎生検がなされることから、IgA 腎症診断のためには検尿は必須である。現在の一般的な尿検査において、IgA 腎症に特異的な検尿所見はない。「IgA 腎症診療指針第 3 版」では、必発所見として持続的顕微鏡的血尿を、頻発所見として間欠的または持続的蛋白尿を認めるとしている。また、偶発所見として肉眼的血尿を呈する。検尿異常の再現性や持続性の確認のために、尿異常の診断には 3 回以上の検尿を必要とし、そのうち 2 回以上は一般の尿定性試験紙法に加えて尿沈渣の分析も行うこととしている。確立した IgA 腎症の尿バイオマーカーはない。

3) 血液生化学検査所見

要 約

血液検査成績で IgA 腎症に必発所見といえるものはない。頻発所見として半数の患者に血清 IgA 値 315

mg/dL 以上の高値を認める。また、血清 IgA/C3 比高値が鑑別に有用な因子の 1 つとして報告されている。研究室レベルでは IgA 腎症の血液バイオマーカーとして血清糖鎖異常 IgA1、関連する免疫複合体、対応抗体の測定の有用性が報告されている。

4) 腎生検の適応

要 約

臨床項目の持続的顕微鏡的血尿、持続的蛋白尿、血清 IgA 高値、血清 IgA/C3 比高値、上気道炎に伴う肉眼的血尿を総合することにより IgA 腎症を強く推測することができるが、IgA 腎症の確定診断のためには腎生検が必須である。確定診断とともに、IgA 腎症患者の予後評価や治療選択を臨床所見や検査所見のみから判断することは不十分と考えられるので、組織も評価するために腎生検を考慮する。無症候性顕微鏡的血尿や軽微な蛋白尿単独のみの場合は、腎組織により患者管理方針が変更されることはまれであり、腎生検は随意となる。しかし、菲薄基底膜病や Alport 症候群の鑑別に腎生検を考慮する。

5) 小児 IgA 腎症の特徴

要 約

わが国小児の場合には学校検尿により発見され、早期に診断および治療が開始されることが多い。

3. 病 理

要 約

IgA 腎症はメサンギウムに IgA が優位に沈着する腎炎と定義され、診断にあたっては腎生検による病理診断が必須である。メサンギウムが IgA 腎症における組織変化の主体となることが多いが、糸球体ではメサンギウム以外の領域にもさまざまな病変が出現する。また、糸球体のみならず尿細管・間質、血管にも病変は展開する。IgA 腎症に出現する多彩な病変に対し、近年、明確な定義が提唱された。今後は、この定義を中心に病変を診断することが推奨される。病理診断は IgA 腎症の診断のみならず、腎機能予後の予測にも果たす役割は小さくない。

4. 重症度分類

要 約

重症度分類は予後の予測や治療法の選択に有用なものでなければならない。これまで多くの重症度分類が報告されてきたが、統一された分類が待ち望まれていた。国内では「IgA 腎症診療指針第 3 版」(表 1)、国際的には Oxford 分類が発表され(表 2)、今後はこれらを中心に IgA 腎症症例の診療がなされるであろう。両者ともに問題点を含んでおり、今後の検証に基づいて改変されるべきものである。

5. IgA 腎症の特殊型(atypical forms of IgA nephropathy)

1) メサンギウムへの IgA 沈着を伴った微小変化型ネフローゼ症候群(MCD with mesangial IgA deposits)

要 約

臨床的に微小変化型ネフローゼ症候群に酷似し、光学顕微鏡的には微小変化であるが、免疫染色で糸球体への IgA の沈着が優位にみられる症例が報告されている。このような症例は多くの場合ステロイドが奏効し、また再発もみられることから、微小変化型ネフローゼ症候群と IgA 腎症との偶発的合併と考えられている。頻度は、IgA 腎症におけるネフローゼ症候群は 5~25%であり、微小変化型ネフローゼ症候群の合併は、

表 1 a 組織学的重症度分類

組織学的重症度	腎予後と関連する 病変*を有する 糸球体/総糸球体数	急性病 変のみ	急性病変 +慢性病変	慢性病 変のみ
H-Grade I	0~24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25~49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50~74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

*急性病変(A)：細胞性半月体(係蹄壊死を含む)、線維細胞性半月体
慢性病変(C)：全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体

表 1 b 臨床的重症度分類

臨床的重症度	尿蛋白 (g/日)	eGFR (mL/分/1.73 m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5≤	60≤
C-Grade III		<60

表 1 c IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化

組織学的 重症度 臨床的 重症度	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	低リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade II	中等リスク	中等リスク	高リスク
C-Grade III	高リスク	高リスク	超高リスク

低リスク群：透析療法に至るリスクが少ないもの^{注1)}。

中等リスク群：透析療法に至るリスクが中程度あるもの^{注2)}。

高リスク群：透析療法に至るリスクが高いもの^{注3)}。

超高リスク群：5年以内に透析療法に至るリスクが高いもの^{注4)}。

(ただし、経過中にほかのリスク群に移行することがある)

後ろ向き多施設共同研究からみた参考データ

注1) 72 例中 1 例(1.4%)のみが生検後 18.6 年で透析に移行。

注2) 115 例中 13 例(11.3%)が生検後 3.7~19.3(平均 11.5)年で透析に移行。

注3) 49 例中 12 例(24.5%)が生検後 2.8~19.6(平均 8.9)年で透析に移行。

注4) 34 例中 22 例(64.7%)が生検後 0.7~13.1(平均 5.1)年で、また 14 例(41.2%)が 5 年以内に透析に移行。

表 2 IgA 腎症分類に使用される病変の定義

病変	定義	スコア
メサングウム細胞増多 ^{注1)}	<4 メサングウム細胞/メサングウム領域=0 4~5 メサングウム細胞/メサングウム領域=1 6~7 メサングウム細胞/メサングウム領域=2 ≥8 メサングウム細胞/メサングウム領域=3 *メサングウム細胞増多スコアは全糸球体の平均値とする。	M0≤0.5 M1>0.5
分節性硬化	糸球体係蹄の部分的硬化で係蹄全体に及ばないもの、または癒着	S0—なし S1—あり
管内細胞増多	糸球体毛細血管腔の閉塞をきたした毛細血管内の細胞の増加	E0—なし E1—あり
尿細管萎縮/間質線維化	尿細管萎縮または間質線維化が皮質に占める割合	T0—0~25% T1—26~50% T2—>50%

注1)メサングウム細胞増多は periodic acid-Schiff(PAS)染色標本で評価する。

1つのメサングウム領域に細胞が4個以上ある糸球体が全体の半数以上あればM1とする。

したがって必ずしも常に正式なメサングウム細胞増多スコアを求める必要はない。

このうちの 25～47% (IgA 腎症全体の 1.8～6%) と報告されている。

2) 肉眼的血尿を伴う急性腎障害 (AKI associated with macroscopic hematuria)

要 約

粘膜感染症に伴う肉眼的血尿は典型的な IgA 腎症の特徴であり、多くの場合 2～3 日で消失し、腎機能障害は起こさないが、まれに肉眼的血尿が遷延し、AKI を起こすことがある。その頻度は IgA 腎症の 5% 未満と報告されている。組織学的には、半月体、赤血球円柱による尿細管の閉塞、尿細管上皮細胞傷害が高頻度にみられる。半月体が糸球体に占める割合だけで AKI は説明できず、赤血球円柱とこれによる尿細管上皮細胞傷害が AKI の主因であると推測している論文が多い。多くの場合、腎機能障害は完全に回復するが、長期観察では 25% の症例で腎機能が回復しなかったという報告もある。その要因として肉眼的血尿の持続期間 10 日以上などがあげられている。

3) 半月体形成性 IgA 腎症 (crescentic IgA nephropathy)

要 約

半月体形成性 IgA 腎症の定義として、半月体を伴う糸球体の割合は報告者により 10～80% とかなりのばらつきがある。頻度は、半月体を伴う糸球体 30% 以上と定義した論文では IgA 腎症全体の 5%、50% 以上と定義した論文では 1.14% と報告されている。組織では広範な細胞性半月体形成、管内細胞増多、係蹄壊死など活動性病変のみならず糸球体硬化、間質線維化などの慢性病変も種々の程度にみられる。臨床的には急速進行性糸球体腎炎症候群、高血圧、高度の蛋白尿を伴い、高頻度に肉眼的血尿がみられる。半月体形成性 IgA 腎症ではステロイドとシクロホスファミドが有効とする論文もあるが、効果については一定の見解は得られていない。

Ⅲ 疫学・予後

1. 発症率、有病患者数

要 約

わが国で行われる腎生検の約 1/3 が IgA 腎症と診断される。また、わが国における IgA 腎症の発症率は 10 万人当たり 3.9～4.5 人/年と推定されている。有病患者数は 33,000 例 (95% CI, 28,000–37,000) と推計されている。

2. 自然経過

要 約

成人期発症 IgA 腎症の 10 年腎生存率は 80～85% と考えられている。小児期発症例の 10 年腎生存率は 90% 以上と考えられている。

3. 治療指針の変化に伴う予後の変遷

要 約

1990 年代を境に、それ以前に診断された症例よりも、それ以後に診断された症例のほうが予後良好であることを示すいくつかのエビデンスがある。IgA 腎症に対する治療指針の変化が奏効している可能性がある。

4. 初診時または診断時に予後と関連する要因

要 約

IgA 腎症では、初診時または診断時の尿蛋白量の程度、血圧値、および腎機能障害の程度が組織学的障害度とともに腎生存率と関連することが明らかとなってきた。したがって、腎予後の予測はこれらの項目を組み合わせたものが用いられることが多い。一方、IgA 腎症では罹病期間の長期化や疾患の進行に伴って、尿蛋白量の増加、血圧上昇、腎機能の悪化、そして組織学的には慢性病変の増加がみられるため、これらの要因は単に疾患の病期(進行度)を評価しているにすぎない可能性がある。各病期(進行度)における疾患の悪化速度、すなわち病勢を示す因子は明らかとなっていない。

5. 予後と関連する経過中の判定指標

要 約

腎生検を複数回施行することは難しいため、経過中に IgA 腎症の進行を予測する因子として臨床的に利用されているのは蛋白尿、血圧、そして血尿である。経過中の蛋白尿や血圧は初診時または診断時の尿蛋白量、血圧、腎機能障害の程度および組織学的障害度よりも腎生存率とより強く関連することが明らかとなってきた。特に一般的な CKD において進行抑制の目安とされている尿蛋白量および血圧は IgA 腎症においても重要で、経過中に尿蛋白量は 1 g/日未満、血圧は 130/80 mmHg 未満であると腎予後のよいことが知られている。

6. 尿所見の寛解とその意義

要 約

治療介入後や自然経過における尿所見の正常化、すなわち血尿および蛋白尿の改善や消失で定義される尿所見の寛解は腎予後の改善と関連することが報告されている。しかし、現在までのところ尿所見の寛解にはさまざまな定義が用いられており、自然経過や治療介入後における寛解の腎予後に関する意義は不明である。現在、寛解の定義を統一し、この定義による各治療法の治療効果の判定と寛解の意義を明らかにする検討が開始されている。また、尿所見の寛解が得られた症例においても尿所見の再悪化、すなわち再燃のみられることが報告されている。しかし、尿所見の寛解後の再燃の定義も定まっておらず、その意義も明らかとなっていない。

7. フォローアップ

要 約

腎予後を改善するためのフォローアップ方法について十分な根拠を現時点で得ることは難しい。現時点では、腎機能障害の程度と尿蛋白排泄量の 2 つがフォローアップ方法の目安に利用されている。腎機能障害が進行するほど、尿蛋白排泄量が高度であるほど、フォローアップ間隔を短くして治療効果と経過を注意深く観察しなければならない。加えて、腎生検所見、経過中の尿所見や達成血圧値、腎機能障害の進行速度、および施行中の治療法等によりフォローアップ間隔は適宜調節しなければならない。また、種々の治療介入後の尿所見の改善は年余にわたること、また、尿所見の改善後にも年余にわたり再発する症例のみられることを考え合わせると、IgA 腎症では長期間にわたる経過観察が必要と考えられ、これは尿所見異常が軽度であっても同様である。

Ⅳ 治療

1. 総論：成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応

要 約

わが国における成人 IgA 腎症に対する主要な治療介入は、RA 系阻害薬、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、口蓋扁桃摘出術（＋ステロイドパルス併用療法）、抗血小板薬、n-3 系脂肪酸（魚油）である（図 1）。本ガイドラインでは、主にランダム化並行群間比較試験の研究報告（図 2, 3）に基づいて、上記治療介入の腎機能障害の進行抑制効果と尿蛋白減少効果を検証し、腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応を検討した。腎機能障害の進行抑制を目的とした成人 IgA 腎症に対する治療介入の適応は、腎機能と尿蛋白に加えて、年齢や腎病理組織所見なども含めて判断する。必要に応じて血圧管理、減塩、脂質管理、血糖管理、体重管理、禁煙などを行う（図 1）。

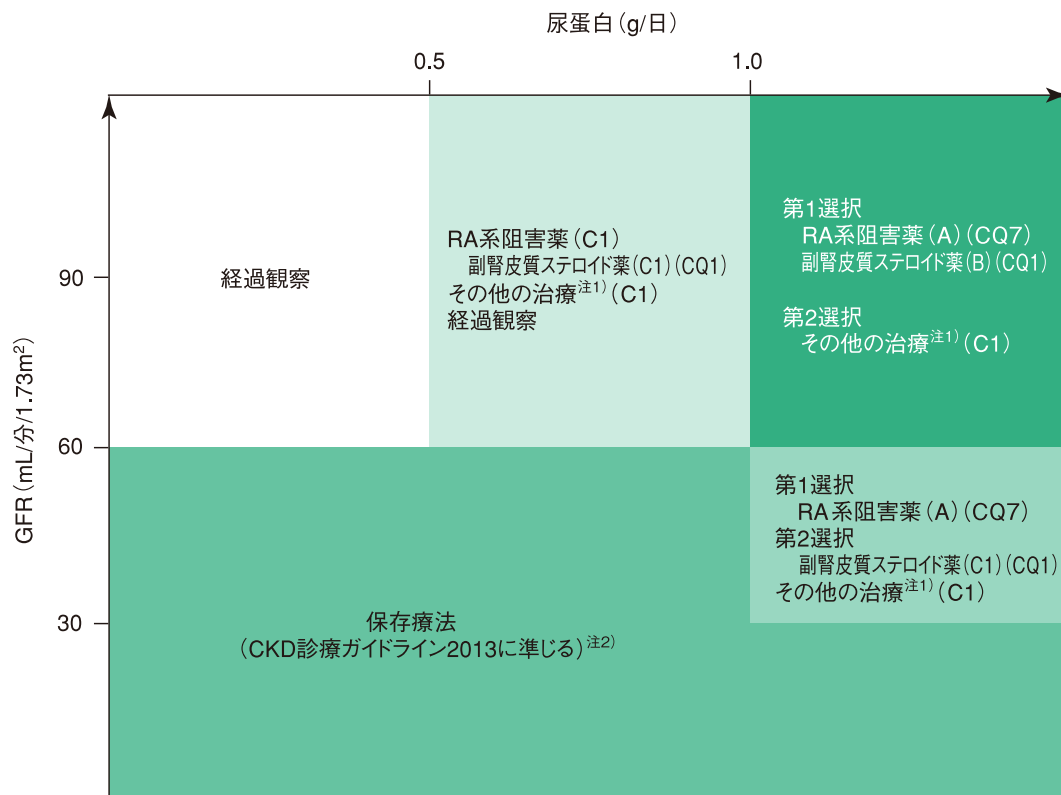


図 1 成人 IgA 腎症の腎機能障害の進行抑制を目的とした治療介入の適応(主にランダム化並行群間比較試験の結果に基づいた検討)

本図は、主にランダム化並行群間比較試験の結果（図 2, 3）に基づいて、しばしば対象患者の包含・除外基準に含まれている腎機能と尿蛋白量に注目して作成された治療介入の適応である。実際の診療では、腎機能と尿蛋白に加えて、腎病理組織学的所見や年齢等も考慮して、上記治療介入の適応を慎重に判断すべきである。

注 1) その他治療：口蓋扁桃摘出術（＋ステロイドパルス併用療法）（CQ2, CQ3）、免疫抑制薬（CQ4）、抗血小板薬（CQ8）、n-3 系脂肪酸（魚油）（CQ9）

注 2) その他治療：保存療法を行う。必要に応じて、高血圧（CKD 診療ガイドライン 2013 第 4 章）、食塩摂取（第 3, 4 章）、脂質異常症（第 14 章）、耐糖能異常（第 9 章）、肥満（第 15 章）、喫煙（第 2 章）、貧血（第 7 章）、CKD-MBD（第 8 章）、代謝性アシドーシス（第 3 章）などの管理を参照。

2. 免疫抑制療法(成人)のCQ

CQ 1 副腎皮質ステロイド薬はIgA腎症に推奨されるか？

推奨グレード B 尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口ステロイド療法(プレドニゾロン 0.8~1.0 mg/kg を約2カ月、その後漸減して約6カ月間投与)を推奨する。

推奨グレード B 尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症における腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法〔メチルプレドニゾロン 1 g 3日間点滴静注(あるいは静脈内投与)を隔月で3回+プレドニゾロン 0.5 mg/kg 隔日を6カ月間投与〕を推奨する。

推奨グレード C1 ステロイド療法は、尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつCKDステージG1~2のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要約

IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬の有効性を検討したランダム化並行群間比較試験は、主に尿蛋白 ≥ 1 g/日、CKDステージG1~2のIgA腎症患者が対象であった。短期間高用量経口ステロイド療法(プレドニゾロン 0.8~1.0 mg/kg を約2カ月、その後漸減して約6カ月間投与)は、RA系阻害薬の併用下においても腎機能予後を改善させることを2つの異なる研究が報告しており、その使用を推奨する。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g 3日間を隔月で3回+プレドニゾロン 0.5 mg/kg 隔日を6カ月間投与)による腎機能予後の改善効果を報告しているのは単一の研究のみであり、その結果の妥当性を再確認する必要がある。尿蛋白 0.5~1.0 g/日かつCKDステージ1~2のIgA腎症に対する高用量経口ステロイド療法は尿蛋白減少効果を有する可能性が示されており、今後さらなる検討が必要である。

CQ 2 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法は推奨されるか？

推奨グレード C1 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法はIgA腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要約

Hottaらは後ろ向きコホート研究で、口蓋扁桃摘出術(扁桃摘)+ステロイドパルス療法が尿所見の正常化および末期腎不全への進行抑制の予測因子であることを、またKomatsuらは非ランダム化比較試験において、ステロイドパルス療法単独に比べ扁桃摘+ステロイドパルス療法群の尿所見正常化率が高いことを報告しているが、ランダム化比較試験の報告は認められずエビデンスレベルとしては不十分な現状であった。

しかし2011年度の日本腎臓学会学術総会において、厚生労働省進行性腎障害調査研究班のランダム化比較試験の結果、扁桃摘+ステロイドパルス療法はステロイドパルス単独療法より尿蛋白減少効果に優位性が認められることが報告され、IgA腎症に対する治療法の選択肢となり得ることが示唆された。より強固なエビデンスを確立するために、今後本療法の優位性をさらに検討する必要がある。

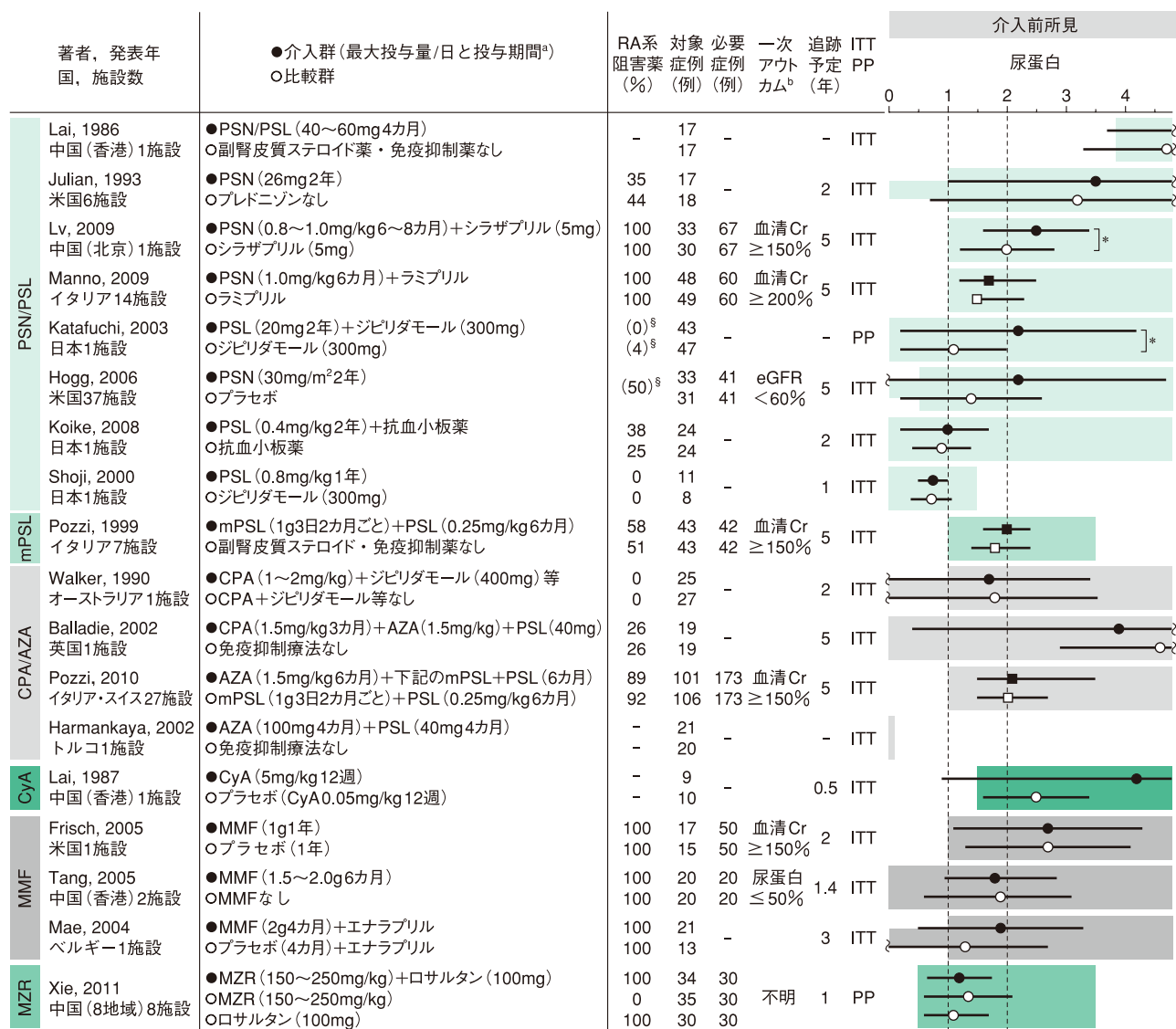
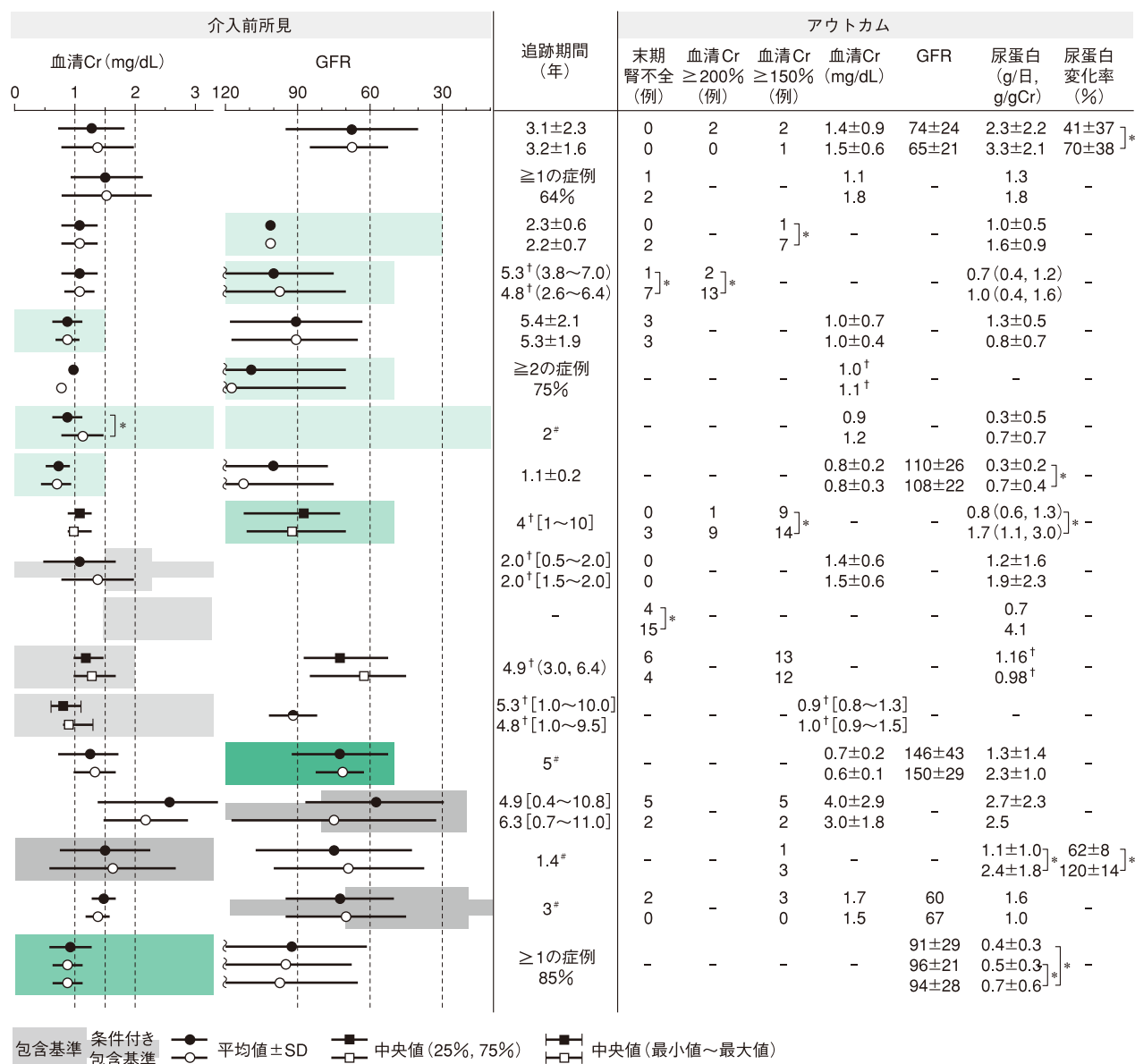


図2 成人IgA腎症に対する副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬の腎機能障害の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験

AZA: azathioprine, CPA: cyclophosphamide, CyA: cyclosporin, ITT: intention to treat, MMF: mycophenolate mofetil, mPSL: methylprednisolone, MZR: mizoribine, PP: per protocol, PSL: prednisolone, PSN: prednisone
 平均値±SD, 中央値 (25%, 75%), 平均値あるいは中央値 [最小値-最大値]

—記載なし, * $p<0.05$, [§]介入前投与率, [#]追跡予定期間, [†]中央値

^a投与期間が限定されている場合のみ記載した, ^b必要症例数が算出されている場合のみ記載した。



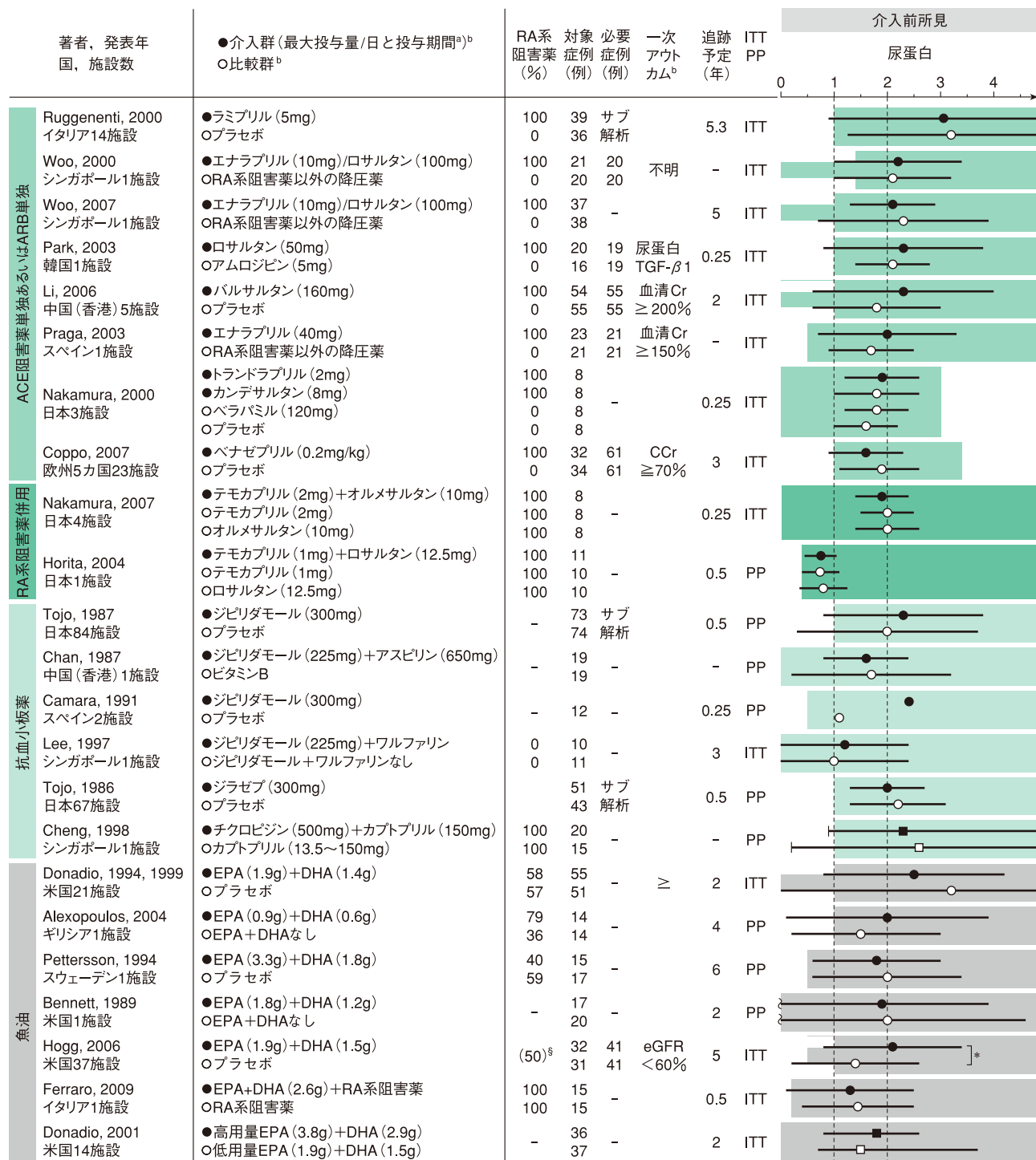


図3 成人IgA腎症に対するRA系阻害薬、抗血小板薬、n-3系脂肪酸(魚油)の進行抑制効果あるいは尿蛋白減少効果を評価したランダム化並行群間比較試験

EPA: eicosapentaenoic acid, DHA: docosahexaenoic acid, ITT: intention to treat, NS: not significant, PP: per protocol, SI: selectivity index

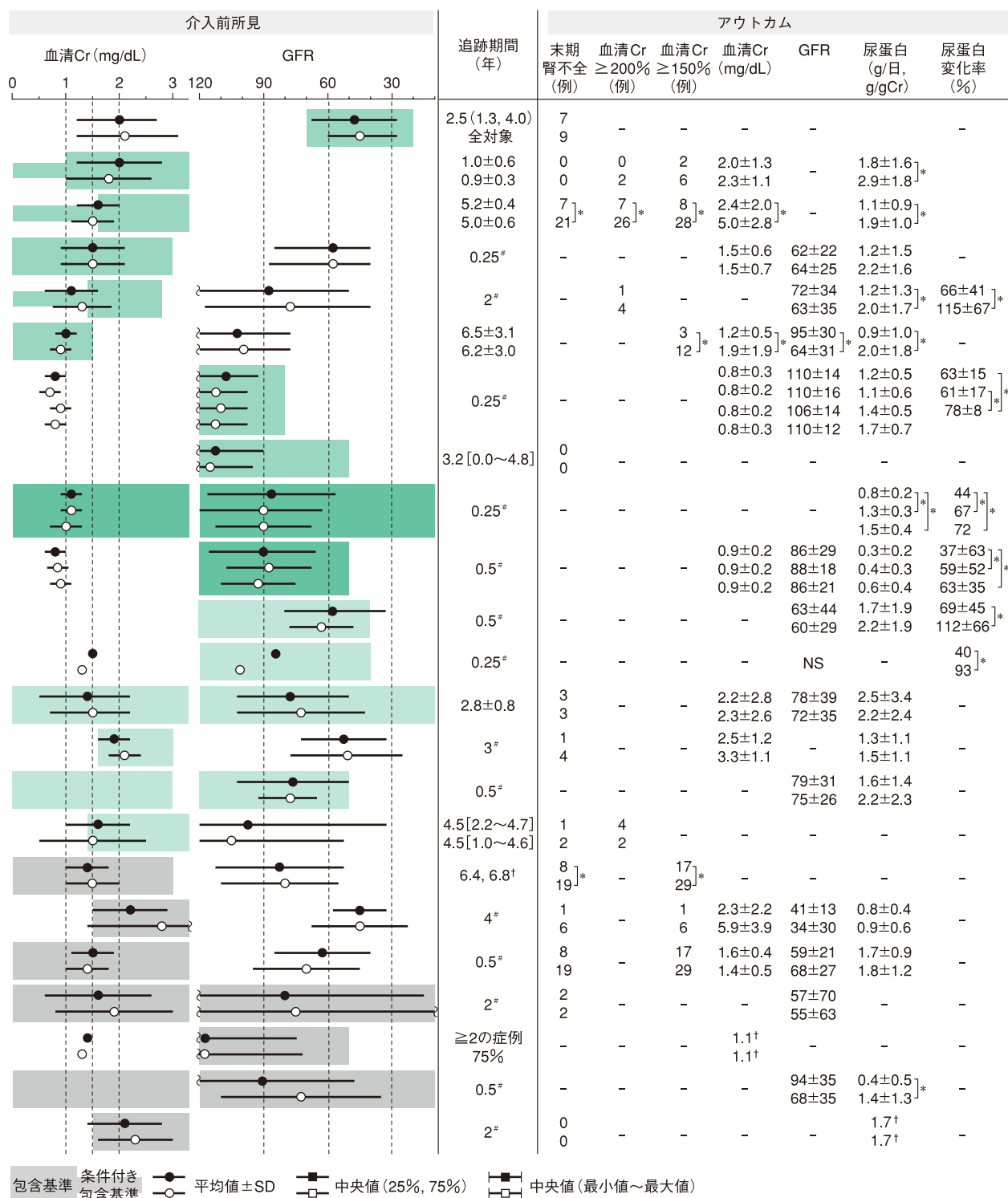
平均値±SD, 中央値(25%, 75%), 平均値あるいは中央値[最小値-最大値]

-記載なし, *p<0.05, §介入前投与率, #追跡予定期間, †中央値

^{a)}投与期間が限定されている場合のみ記載。

^{b)}降圧薬の国内承認最大用量(mg)/米国 JNC7 推奨用量(mg): アムロジピン(10/10), エナラプリル(10/40), オルメサルタン(40/40), カプトプリル(150/100), カンデサルタン(12/32), テモカプリル(4/-), トランドラプリル(2/4), バルサルタン(160/320), ベナゼプリル(10/40), ペラバミル(360/360), ラミプリル(-/10), ロサルタン(100/100)

^{c)}必要症例数が算出されている場合のみ記載した。



CQ 3 口蓋扁桃摘出術(単独)は推奨されるか？

推奨グレード C1 口蓋扁桃摘出術は IgA 腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要 約

口蓋扁桃摘出術(扁桃摘)の効果に関し 1980 年代より報告を認めるが、腎機能障害、尿蛋白や組織障害の程度で評価は一定していない。2000 年代になり長期の観察期間を有する後ろ向きコホート研究が行われた。観察期間 11 ± 4 年の研究では、扁桃摘と末期腎不全の発症との関連性は認めないとする一方、観察期間 16 ± 6 年の研究では、扁桃摘群の末期腎不全の発症率が非扁桃摘群に比し低値であったと報告している。既報は研究デザイン上の不備を有し効果を確定することが困難であるが、扁桃摘は腎機能障害や糸球体硬化等の組織障害が進行していない比較的早期の段階において、IgA 腎症に対する尿所見改善効果と、15 年以上の長期観察において腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性を示唆している。現時点でランダム化比較試験の報告は認められないが、長期観察において腎機能障害の進行抑制効果を有する可能性が示唆され、わが国において実臨床で施行されてきた現状を踏まえ、ガイドライン作成委員会での討論の結果、推奨グレードを C1 と判断した。

CQ 4 免疫抑制薬は推奨されるか？

推奨グレード C1 シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビン、IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい(保険適用外)。

要 約

IgA 腎症に対するシクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンの有効性を検討したランダム化比較試験の報告は、少数の小規模な研究がほとんどであり、現時点において一定の見解を導き出すことは困難である。一部の研究報告において尿蛋白減少効果あるいは腎機能予後の改善効果が報告されており、今後さらなる検討が必要である。

3. 免疫抑制療法(小児)のCQ

CQ 5 小児症例に対して免疫抑制療法は推奨されるか？

推奨グレード B 小児 IgA 腎症重症例に対しての免疫抑制療法は蛋白尿減少，糸球体硬化の進行阻止，腎予後の改善に効果があり推奨される。

要 約

小児 IgA 腎症患者を臨床的あるいは組織的な重症度に基づき大きく2つに分類して，軽度蛋白尿(早朝尿蛋白/クレアチニン比が1.0未満)，巣状メサンギウム増殖を示し，かつ半月体形成を認める糸球体が30%未満である「軽症例」では，アンジオテンシン変換酵素阻害薬や柴苓湯などの非免疫抑制療法が推奨される。一方，高度蛋白尿(早朝尿蛋白/クレアチニン比が1.0以上)，中等度以上のメサンギウム増殖，半月体形成，癒着，硬化病変のいずれかの所見を有する糸球体が全糸球体80%以上に認める，または半月体形成を30%以上の糸球体に認める「重症例」に対しては，副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬，抗凝固薬，抗血小板薬による多剤併用療法が有効である。

CQ 6 小児症例に対してカクテル療法は推奨されるか？

推奨グレード B 予後不良が予想される重症小児 IgA 腎症例に対して副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬，抗凝固薬，抗血小板薬を用いた多剤併用療法は，蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止，腎機能予後の改善に効果があり推奨される。

要 約

びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症においては，2年間の副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(アザチオプリン)，抗凝固薬，抗血小板薬の4剤によるカクテル療法が副腎皮質ステロイド単独療法に対して蛋白尿減少と糸球体硬化の進行阻止に有効であった。さらに，アザチオプリンを使用したカクテル療法は，抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法より10年腎生存率が有意に高かった。そしてミゾリビンを使用したカクテル療法は，アザチオプリンを使用したカクテル療法と同等の治療効果が認められた。

4. 補助，支持療法(成人)のCQ

CQ 7 RA系阻害薬はIgA腎症に推奨されるか？

推奨グレード A RA系阻害薬は，尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1~3bのIgA腎症における腎機能障害の進行を抑制するため，その使用を推奨する。

推奨グレード C1 RA系阻害薬は，尿蛋白0.5~1.0 g/日のIgA腎症における尿蛋白を減少させる可能性があり，治療選択肢と検討してもよい。

要 約

IgA腎症に対するRA系阻害薬の有効性を検討したランダム化並行群間比較試験は，主に尿蛋白 ≥ 1 g/日，CKDステージG1~3bのIgA腎症患者が対象であった。多くの試験において抗尿蛋白効果が報告されており，平均観察期間が5年以上の2試験において腎機能予後の改善が確認されていることから，尿蛋白 ≥ 1 g/日およびCKDステージ1~3bのIgA腎症の患者には，RA系阻害薬の使用を推奨する。尿蛋白 < 1 g/日のIgA腎症に対するRA系阻害薬の有効性はいまだ十分に評価されていない。ACE阻害薬とARBの併用療

法、および抗アルドステロン薬およびレニン阻害薬は、今後の評価されるべき課題である。RA 系阻害薬は妊婦および妊娠の可能性がある女性には禁忌である。

CQ 8 抗血小板薬は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 ジピリダモールは、尿蛋白の減少効果および腎機能障害の進行抑制効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

推奨グレード C1 塩酸ジラゼブは、尿蛋白の減少効果を有している可能性が報告されており、治療選択肢として検討してもよい。

要 約

成人 IgA 腎症に対する抗血小板薬(ジピリダモール、塩酸ジラゼブ、チクロピジン、アスピリン)および抗凝固薬(ワルファリン)の有効性を検討した研究報告は少数であり、現時点ではその有効性は明らかでない。1980 年代にわが国で実施された東條らによる多施設ランダム化二重盲検比較試験のサブグループ解析において、ジピリダモールおよび塩酸ジラゼブが IgA 腎症に対して尿蛋白減少効果を有する可能性が示唆された。IgA 腎症に対するジピリダモールおよび塩酸ジラゼブの有効性は、綿密に計画されたランダム化比較試験によって評価されなければならない。

CQ 9 n-3 系脂肪酸(魚油)は IgA 腎症に推奨されるか？

推奨グレード C1 n-3 系脂肪酸(魚油)は、IgA 腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

要 約

IgA 腎症に対する n-3 系脂肪酸(魚油)の有効性を検討したランダム化比較試験はわずか 6 試験であり、現時点では一定の結論を導き出すことは困難である。IgA 腎症患者 106 例を対象とした最大最長の試験において魚油による末期腎不全への進行抑制効果が報告された一方、そのほかの小規模な短期間の試験では魚油の有効性が確認されておらず、今後さらなる検討が必要である。

5. 生活・食事指導の注意の CQ

CQ 10 食塩摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード B IgA 腎症患者では過度な食塩摂取を是正することを推奨する。高血圧合併あるいは腎機能が低下した IgA 腎症患者では末期腎不全、心血管疾患と死亡のリスクを抑制するために、6 g/日未満の食塩の摂取制限を推奨する。高血圧を合併せず腎機能が保たれる IgA 腎症患者においては、過度の塩分摂取を是正することを推奨する。

推奨グレード C2 死亡と末期腎不全のリスクを上昇させる可能性があるため、3 g/日未満の食塩の摂取制限は推奨しない。

要 約

IgA 腎症患者において、食塩摂取制限の有効性を示す直接的なエビデンスは存在しない。しかし糖尿病非合併 CKD 患者の介入試験において、食塩摂取制限により血圧が低下し、尿蛋白量が減少することが報告されている。血圧や尿蛋白量は IgA 腎症の予後に関連しており、食塩摂取制限が有益である可能性が示唆され

る。また糖尿病非合併 CKD 患者のコホート研究では食塩摂取量が多くなると腎機能低下、末期腎不全のリスクが高まることが報告されており、IgA 腎症患者でも食塩摂取制限が治療法の選択肢になり得ることが示唆される。しかし、これらの研究は国外で、また IgA 腎症以外の患者をも対象として行われたものなので、さらに日本人 IgA 腎症患者に対して、食塩摂取制限の有効性と適応を検討する必要がある。

CQ 11 たんぱく質摂取制限は推奨されるか？

推奨グレード C1 IgA 腎症患者では画一的にたんぱく質摂取制限を行うべきではなく、個々の患者の病態や腎障害進行リスク、アドヒアランスなどを総合的に判断して、たんぱく質摂取制限を指導することを推奨する。

要約

IgA 腎症患者において、たんぱく質摂取制限の有効性を示す直接的なエビデンスは存在しない。しかし CKD 患者を対象としたメタ解析において、たんぱく質摂取制限は末期腎不全と死亡のリスクを軽減すると報告されている。一方、たんぱく質摂取制限による GFR 低下速度の抑制効果は明らかでない。さらに、高度のたんぱく質摂取制限は透析導入後を含めた死亡のリスクを高める可能性が報告されている。

IgA 腎症患者は、個々の症例で年齢や病態などが大きく異なるため、画一的にたんぱく質摂取制限の是非を決定するのではなく、腎障害進行リスクやアドヒアランスなどを含めて総合的にその適応を判断すべきである。また、たんぱく質摂取制限を指導する場合には、栄養障害をきたさないよう十分に注意する必要がある。

CQ 12 肥満解消への取り組みは推奨されるか？

推奨グレード A IgA 腎症患者では肥満(BMI 25 以上)解消に取り組むことを推奨する。

要約

肥満の IgA 腎症患者は尿蛋白量が多く、肥満に伴う腎生検組織障害が認められ、その後の高血圧の発症や腎機能障害の進行のリスクが高い。また肥満は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の発症・進展リスクであり、生活習慣病は腎疾患の予後に関連することが知られている。そのため IgA 腎症患者では肥満の解消に取り組むことが推奨される。しかし、肥満を解消することで、IgA 腎症患者の腎機能障害が抑制されるか、また尿蛋白が減少するかに関するエビデンスはないため、今後さらに検討が必要である。

CQ 13 運動制限は推奨されるか？

推奨グレード C2 IgA 腎症患者において、運動により尿蛋白量が一過性に増悪するとの報告があるが、運動終了後には尿蛋白量は安静時のレベルにまで回復する。過度の安静は多くの病態で有害であり、運動により IgA 腎症の予後が悪化するというエビデンスは明らかではないため、IgA 腎症患者において一律に運動制限することを推奨しない。

要約

IgA 腎症患者において、運動負荷により一過性に尿蛋白量が増加するとの報告があるが、IgA 腎症患者を含む CKD 患者において、中等度までの運動負荷は尿蛋白量を増加させず、腎機能障害を進行させなかったと報告されている。また運動療法により、CKD 患者の最大酸素摂取量は改善したと報告されており、運動療法の有益性が示されている。CKD においても運動療法の効果や適応を示すエビデンスは十分ではないが、IgA 腎症患者において一律に運動制限を行うことは推奨しない。

一方で、高度の運動負荷の影響、GFR が比較的急峻に低下する CKD やネフローゼレベルの高度尿蛋白を合併した CKD における運動の影響に関するエビデンスはほとんどない。そのため運動療法や運動制限の実施にあたっては、患者個々の病態などからその適応を総合的に判断し、その後の経過を慎重に観察する必要がある。

CQ 14 禁煙は推奨されるか？

推奨グレード A IgA 腎症患者では喫煙は腎機能低下に関連している。また喫煙は肺癌、慢性閉塞性肺疾患や心血管疾患などの重大な危険因子であり、IgA 腎症患者では禁煙することが推奨される。

要 約

国内外で IgA 腎症患者のコホート研究において、腎生検時の喫煙と喫煙本数は腎機能低下に関連するとの報告がある。また国内外の一般住民を対象としたコホート研究において、現在喫煙は腎不全や腎機能低下、尿蛋白の陽性化やアルブミン尿に関連すると報告されている。このため IgA 腎症患者では腎機能低下や尿蛋白量増加を抑制するため、禁煙することが推奨される。過去喫煙も腎不全やアルブミン尿のリスクであるとの報告があるが、現在喫煙よりはリスクが低いことから、喫煙者が禁煙することで、その後の腎機能低下や尿蛋白量の増加を抑制することが期待される。また喫煙本数や累積喫煙(箱・年)は腎機能低下のリスクであり、禁煙できない場合にも喫煙本数を減らすことでリスクを低下できる可能性が示唆される。

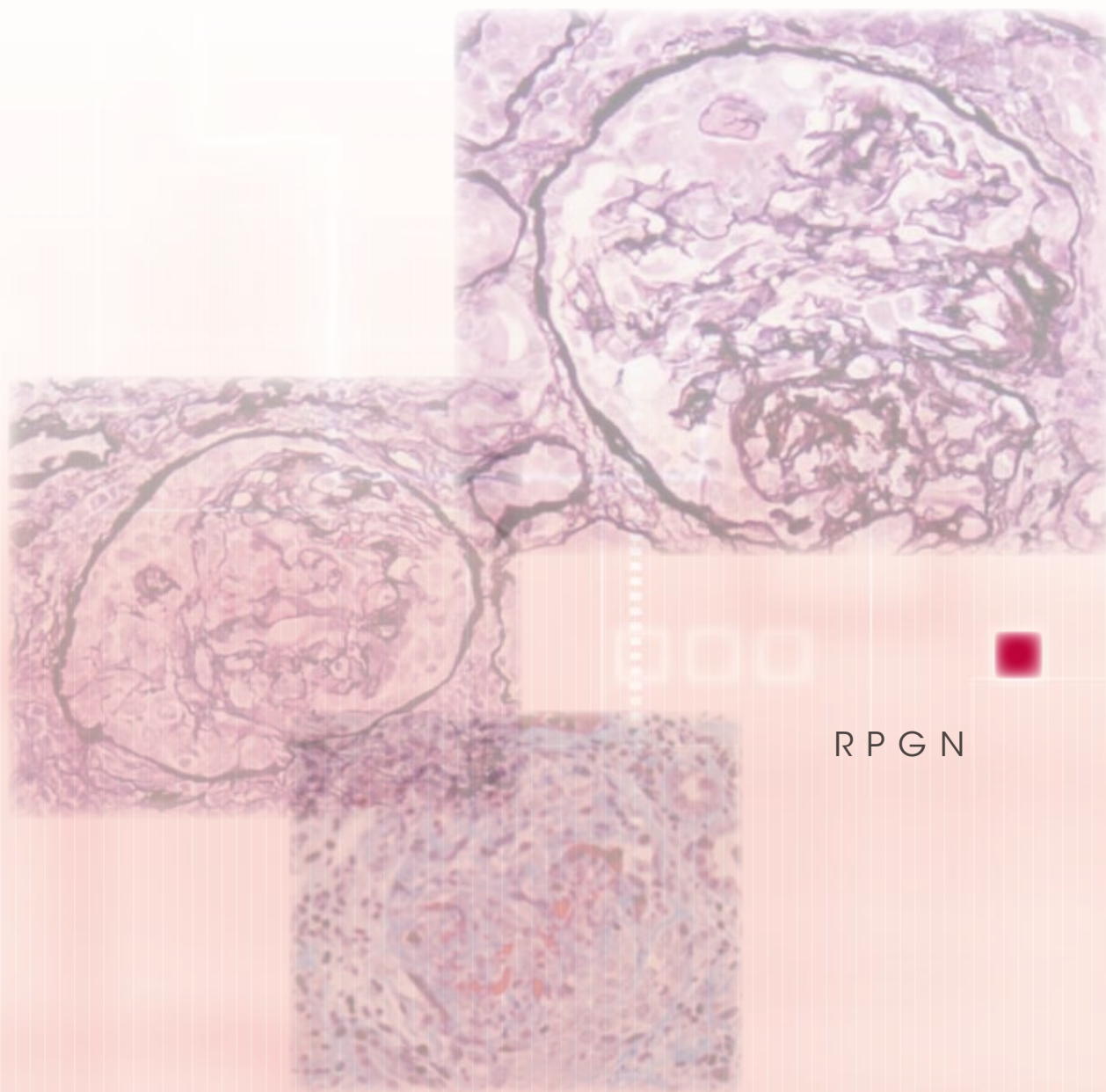
IgA 腎症患者で、禁煙や減煙による腎機能低下や尿蛋白量増加の抑制に関する直接的なエビデンスは存在しないが、喫煙は腎予後のみならず、肺癌、閉塞性肺疾患、CVD などの重大な危険因子であり、医療関係者として禁煙指導に取り組むことが重要である。

6. ステロイド療法および免疫抑制療法の副作用とその対策

要 約

これまでの報告からは、成人 IgA 腎症患者に対するステロイド療法が重篤な副作用を引き起こす頻度は多くないが、十分な情報開示に基づいた副作用報告かどうかは定かでないため、ステロイド療法開始時には各副作用発現リスク因子の把握と事前対策が必須である。一方、免疫抑制療法では一部に重篤な副作用がみられており、治療の有益性と副作用のリスクを十分勘案したうえで、治療適応を慎重に決定する必要がある。小児 IgA 腎症患者に対しては、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬によるカクテル療法が治療効果を示しているが、副作用による治療中断例もみられるため、さらなる安全性の検証が必要である。IgA 腎症患者に対する扁桃摘出術では、重篤な合併症の発現率は非常に低いが、腎移植後の免疫抑制療法例における合併症予防や遺残扁桃例のピックアップには、耳鼻咽喉科医と腎臓内科医の連携が特に重要である。

エビデンスに基づく
急速進行性腎炎症候群 (RPGN)
診療ガイドライン 2014



R P G N

I 疾患概念・定義 (病因・病態生理)

要 約

RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) は、「急性あるいは潜在性に発症する血尿、蛋白尿、貧血と急速に進行する腎不全をきたす症候群」と定義される (WHO)。厚生労働省進行性腎障害調査研究班と日本腎臓学会の指針では、「腎炎を示す尿所見を伴い数週から数カ月の経過で急速に腎不全が進行する症候群」と定義される。腎炎を示す尿所見とは糸球体性血尿 (多くは顕微鏡的血尿、時に肉眼的血尿もみられる)、蛋白尿、赤血球円柱、顆粒円柱を指す。RPGN は無治療であれば多くの症例が末期腎に至る。

RPGN は臨床症候群であり、最も頻度の高い腎病理組織学的診断名は壊死性半月体形成性糸球体腎炎である。壊死性半月体形成性糸球体腎炎は、糸球体の蛍光抗体法による免疫グロブリン沈着様式により、①線状パターン、②顆粒状パターン、③沈着がないかごく軽度である微量免疫 (pauci-immune) パターンの3つに分けられる。線状パターンは抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane: GBM) 型腎炎で認められる。顆粒状パターンは、全身性エリテマトーデスや IgA 血管炎 (旧称 Henoch-Schönlein 紫斑病) などで認められる。

免疫複合体の形成様式は、①循環免疫複合体形成と②局所で免疫複合体を形成する *in situ* 免疫複合体形成に大別され、顆粒状パターンには循環免疫複合体形成が関与している。抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は、2012 年改訂 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 分類では、*in situ* 免疫複合体形成により発症するため、免疫複合体型糸球体腎炎に分類されている。微量免疫パターンは抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連腎炎で認められる。ANCA 関連腎炎とは、ANCA 関連血管炎にみられる腎炎を指す。わが国では myeloperoxidase (MPO) に対する抗体 (MPO-ANCA) 陽性例が、proteinase 3 (PR3) に対する抗体 (PR3-ANCA) 陽性例に比べて圧倒的に多い。

II 診 断

要 約

RPGN では全身倦怠感や微熱、食欲不振、風邪症状、さらに短期間の体重減少を認めることがある。顕微鏡的血尿、ときに肉眼的血尿も認められる。変形赤血球やさまざまな細胞性円柱を伴う。蛋白尿は陽性だが、ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿による全身浮腫はまれである。最近、住民健診などによる検尿異常での発見例も増加している。RPGN の原因疾患が全身性疾患 [血管炎、全身性エリテマトーデス (SLE) など] のときは、原疾患による上気道、肺 (肺出血、間質性肺炎)、皮膚 (紫斑、紅斑)、消化器 (下血、腹痛)、神経など多彩な腎外症状を認める。血液検査では血清クレアチニンの上昇、eGFR の低下を認め、しばしば抗生物質抵抗性の CRP、赤沈上昇を認める。また、急速に進行する貧血、白血球 (好中球優位) 増多、血管炎症例では血小板増多を認める。補体値は血管炎ではしばしば上昇傾向を示し、SLE では低下する。RPGN の原因疾患同定に必要な疾患特異的自己抗体として、抗 GBM 抗体、抗好中球細胞質抗体 (ANCA)、抗 dsDNA 抗体がある。画像検査で腎萎縮は比較的まれで、腎組織所見では、壊死性半月体形成性糸球体腎炎を示すことが多い。

RPGN 診断基準には、専門医への紹介を促すことを目的とした「RPGN の早期発見のための診療指針」と、専門医のための「RPGN の確定診断指針」がある。

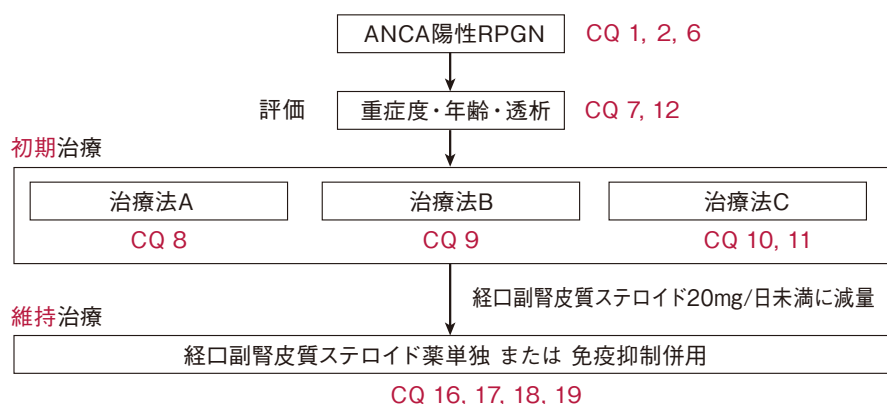
Ⅲ 疫学・予後

要 約

RPGN は比較的まれな疾患であるが、近年わが国での患者数は増加傾向にある。わが国、諸外国ともに RPGN の正確な発症率、有病率は明らかにされていないが、近年の全国アンケート調査の結果、わが国の RPGN による新規受療者は約 1,600～1,800 人と推定されている。2006 年度までに集積された 1,772 例の全国アンケート調査に基づくわが国の RPGN の特徴を列挙すると、最も多い病型は pauci-immune 型の一次性半月体形成性糸球体腎炎であり、次いで顕微鏡的多発血管炎(MPA)である。発症時年齢は近年になるほど高齢化している。また、RPGN 全体、ANCA 陽性 RPGN の生命予後、腎予後は近年改善傾向にある。一方、抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は近年においてもきわめて不良である。また、RPGN の主たる死因は近年においても感染症である。

IV 治療

1. 治療に関するアルゴリズム



*70歳以上では、ステロイドパルス療法を行わないなど、さらにもう1ランク治療を弱めた治療法も考慮される。

*専門施設では、年齢・重症度にこだわらず、十分に注意したうえで治療ランクを上げた治療法も考慮される。

そのほかの治療法 (CQ13リツキシマブ療法, CQ14血漿交換療法, CQ15抗凝固療法, 抗血小板療法, CQ20 ST合剤治療)

RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis PSL: prednisolone CY: cyclophosphamide
IVCY: intravenous cyclophosphamide RTX: rituximab

図1 ANCA陽性RPGNの治療アルゴリズム (文献: 厚労省進行性腎障害調査研究班 RPGN診療指針 2011 一部改変) とCQ項目

表1 臨床重症度・年齢・透析の有無による治療法の選択

臨床重症度	70歳以上 または透析例	70歳未満 または非透析例
I または II	A	B
III または IV	B	C

表2 臨床所見のスコア化による重症度分類

スコア	血清クレアチニン (mg/dL)*	年齢 (歳)	肺病変 の有無	血清CRP (mg/dL)*
0	[Cr] < 3	< 60	無	< 2.6
1	3 ≤ [Cr] < 6	60 ~ 69		2.6 ~ 10
2	6 ≤ [Cr]	≥ 70	有	> 10
3	透析療法			

*初期治療時の測定値

臨床重症度	総スコア
Grade I	0 ~ 2
Grade II	3 ~ 5
Grade III	6 ~ 7
Grade IV	8 ~ 9

表3 治療法

治療法	治療内容
A	経口副腎皮質ステロイド薬単独 (PSL 0.6 ~ 1.0 mg/kg/日)
B	ステロイドパルス療法 + 後療法: 経口副腎皮質ステロイド薬 (メチルプレドニゾロン 500 ~ 1,000 mg/日 × 3 + 後療法 PSL 0.6 ~ 0.8 mg/kg/日)
C	ステロイドパルス療法 + 後療法: 経口副腎皮質ステロイド薬 + CY (メチルプレドニゾロン 500 ~ 1,000 mg/日 × 3 + 後療法 PSL 0.6 ~ 0.8 mg/kg/日 + CY 25 ~ 100 mg/日または IVCY 250 ~ 750 mg/m ² /日/月)

表4 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢	血清Cr 1.7 ~ 3.4 mg/dL	血清Cr 3.4 ~ 5.7 mg/dL
60歳未満	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/回
60歳以上	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
70歳未満		
70歳以上	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

2. 診断・治療に関する CQ

図 2 に診断・治療に関するアルゴリズムと CQ の位置づけを記した。

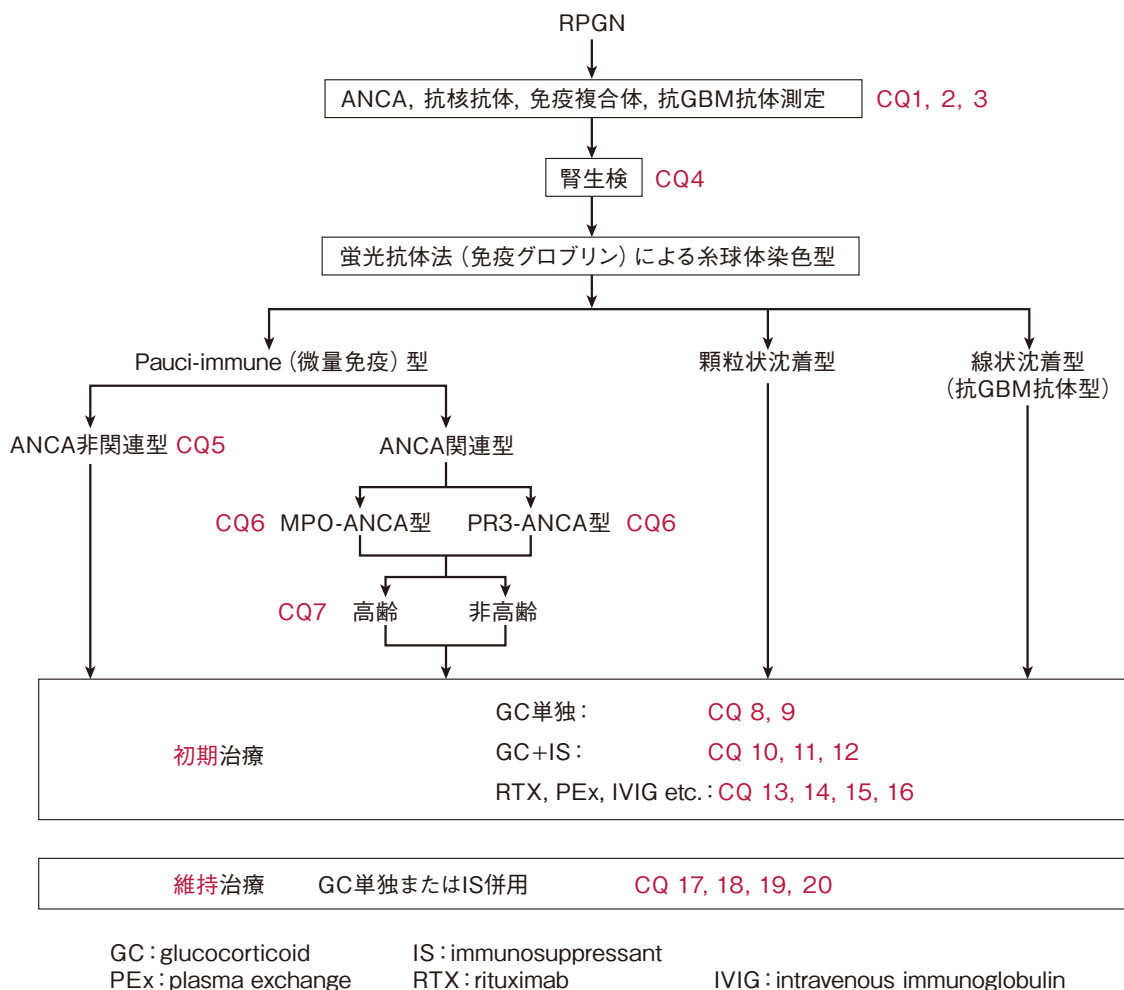


図 2 RPGN の病型診断・治療と CQ 項目

CQ 1 ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響するか？

推奨グレード なし ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響する。異なる測定方法における ANCA 測定値の絶対値での比較はできないため、臨床現場においては使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設の測定結果との比較においては、測定結果を慎重に判断する必要がある。

要 約

ANCA 測定法には、抗体の好中球上での抗原結合部位で認識を行う間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence: IIF)と、特異的な対応抗原の同定とともに定量性が得られる酵素免疫測定法(enzyme immunoassay: EIA)が用いられている。EIA には enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)、蛍光酵素免疫測定法(fluorescence enzyme immunoassay: FEIA)、化学発光酵素免疫測定法(chemiluminescent enzyme

immunoassay : CLEIA) による ANCA 測定が体外診断薬として承認されている。

ANCA 測定法の違いは ANCA 関連血管炎の診断・活動性評価に影響し、異なる測定方法における ANCA 測定値の絶対値での比較はできない。臨床現場においては使用されている測定方法に注意を払い、方法の変更があった場合やほかの施設の測定結果との比較においては、測定結果を慎重に判断する必要がある。また複数の施設間で臨床研究を行う場合や、測定時期の異なる結果を比較する場合においては、採用測定方法を確認する必要があること、施設間/測定時期により測定方法が異なる場合には、絶対値での比較ができないことを念頭に置く。陽性・陰性の判定は、可能であれば複数回の測定や IIF と EIA の両方で測定することで再現性を確認する。

CQ 2 ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果・再燃の指標として有用か？

推奨グレード なし RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の治療効果の指標として ANCA 値は有用である。また、ANCA 値は RPGN を呈する ANCA 関連血管炎の再燃の指標として有用である。このため、急性期には毎月、寛解維持期には 1~3 月ごとの ANCA 値測定を推奨する。再上昇がみられた場合は、将来の血管炎の再燃および RPGN を呈する可能性を視野に入れ注意深く病勢を観察する。

要 約

ANCA 関連血管炎の経過において、寛解とは治療等により血管炎による疾患活動性の低下した状態と定義され、治療によって寛解を得ることを寛解導入、活動性が低下する時期を寛解期、寛解が維持される時期を寛解維持期と呼ぶ。再燃(再発)とは、いったん寛解導入を得た後に、血管炎の活動性病変が新規に発症する、あるいは増悪する状態を指す。RPGN に関しては、現在のところ寛解、再燃については定義されていない。

ANCA は血管炎や RPGN に対する治療効果を反映し、血管炎の活動性の低下とともにその値が低下するため、疾患活動性を反映するサロゲートマーカーとして有用である。ANCA 陰性化には長期間を要することもあり、治療薬を漸減する場合には ANCA 陰性化のみを指標とするのではなく、ANCA 値低下傾向、臨床症状やほかの身体・検査所見の改善等を総合的に判断することが重要である。

ANCA 値は血管炎の再燃の指標としても有用である。寛解維持期におけるモニターには 1~3 カ月ごとの ANCA 値測定を推奨する。寛解維持期の ANCA 上昇に対して再燃予防のための治療介入の有効性についてのエビデンスは乏しく、今後の検討が待たれる。このため、寛解維持期の ANCA 上昇を認めた場合には、再燃の可能性を視野に入れ、注意深く臨床症状を観察する必要がある。治療強化にあたっては臨床症状やほかの検査所見も注意深く観察し総合的に判断する必要がある。

CQ 3 抗 GBM 抗体値は RPGN を呈する抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の指標、再燃の指標として有用か？

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体の抗体力価は抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の疾患活動性と相関するため治療の指標として有用である。

また、抗 GBM 抗体をモニターすることは抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の再燃の指標となるため有用である。

要 約

抗 GBM 抗体は、抗 GBM 抗体型腎炎および Goodpasture 症候群の疾患標識抗体であり、診断基準の主要項目として用いられている。抗 GBM 抗体の対応抗原は、基底膜の IV 型コラーゲン $\alpha 3$ や $\alpha 5$ の NC1 ドメイン (non collagenous 1 domain) に存在する。近年、抗原構造やエピトープの解明が進み、発症機序や重症度、予後との関連が注目されている。NC1 ドメインのうちでも、N 末端側 17-31 位のアミノ酸残基 (エピトープ A :

E_A)とC末端側127-141位のアミノ酸残基(エピトープB:E_B)が病勢との関係を示す部位として注目され、Yangらはα3のE_AとE_Bに対する抗体が腎予後に関連していたと報告している。また、Jiaらはα3のNC1ドメインの特定のペプチドと予後との関連を報告している。今後、活動性や予後の指標として抗GBM抗体のさらなる解析が進む可能性がある。

抗GBM抗体型腎炎およびGoodpasture症候群の治療中の抗GBM抗体値の推移については、明らかなRCTはなく症例集積論文にとどまるが、病勢とパラレルであるとする報告や、寛解とともに陰性化したとする報告が多く、治療効果の指標に有用であると考えられる。また、高力価の抗GBM抗体値は、病勢も強く、腎予後、生命予後不良因子であるとされ、血漿交換による速やかな除去が有用とされている。

抗GBM抗体型腎炎およびGoodpasture症候群の再燃率は低く、長期予後に関する報告は少ない。再燃例の報告においても抗GBM抗体値との相関がみられており、再燃の指標としても有用と考えられる。

CQ 4 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用か？

推奨グレード C1 腎生検は RPGN の治療方針を決定するために有用である。ただし、治療により腎予後に影響する組織学的パラメーターの評価・吟味が重要である。

要 約

腎生検の結果、腎予後改善が期待できる病変である場合には副作用のリスクがある治療を実施する必要性の根拠を腎生検により得ることができ、腎予後改善が期待できない症例への過剰な免疫抑制を避けるためにも腎生検は有用である。一方で、ANCA陽性、抗GBM抗体陽性が明らかとなっている RPGN で、肺出血併発などの全身状態不良、腎生検に伴う合併症併発の危険性が高い患者背景がある場合は、治療の優先を考慮すべきである。

ANCA関連腎炎に関して多くの論文で共通する腎予後規定因子は腎生検時に残存する正常糸球体数である。ANCA関連腎炎の病理評価法としてわが国からは糸球体、尿細管間質、血管部位別および活動期、慢性期別のスコアシートが2008年に提唱された。EUVAS(European Vasculitis Society)は2010年に糸球体病変の構成比のみによって4つのClassに分けた新分類を提唱した。抗GBM抗体型腎炎では、半月体形成率が予後と関連するとの論文が主である。

CQ 5 ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN (半月体形成性腎炎) は ANCA 陽性 RPGN と同様の免疫抑制療法でよい？

推奨グレード C1 ANCA 陰性 (IIF 法でも陰性) の pauci-immune 型 RPGN の治療に関しては ANCA 陽性例に準じた治療を推奨する。

要 約

わが国および諸外国の報告をみると、RPGNのなかには一定数のANCA陰性症例が存在することが判明している。しかし、ANCA陰性群とANCA陽性群の比較において病理学的な差異はないというものや、年齢や尿蛋白の程度、腎機能予後に関して差異があるというものなど、現在のところ一定した見解はない。治療に関して言及しているものも少なく、症例数の少ないANCA陰性のRPGNの臨床像の詳細はいまだ明らかでないため、現状ではANCA陰性RPGNに対してもANCA陽性RPGNに準じた治療を原則とすることを推奨する。

CQ 6 PR3-ANCA 型 RPGN と MPO-ANCA 型 RPGN の治療は同じでよいか？

推奨グレード B ANCA 関連型 RPGN の初期治療に関しては、ANCA のサブタイプよりも臨床的および病理学的重症度に準じた治療を推奨する。

要 約

欧米では PR3-ANCA 型 RPGN が多く、わが国では MPO-ANCA 型 RPGN が多い。そのため、欧米の治療法は PR3-ANCA 型 RPGN の解析が多く、欧米の治療をそのままわが国に持ち込むことには慎重を期する必要がある。しかし、近年の欧米のガイドラインではわが国同様に ANCA のサブタイプや病型によるのではなく、罹患臓器の種類と臓器障害の重症度によって定義される重症度分類に基づいて治療法を選択することを推奨している。実際、ANCA のサブタイプの違いは生命予後や腎機能予後に影響を及ぼさないことはわが国でも欧米でも報告されている。しかし、PR3-ANCA 型では再発に対してはより注意を払う必要がある。

CQ 7 高齢の ANCA 関連型 RPGN 患者では、非高齢者に対する治療に比べて治療の調節が必要か？

推奨グレード B ANCA 関連型 RPGN の治療に際し高齢者では非高齢者と比較し感染症のリスクが高まるため注意が必要であり、治療薬(シクロホスファミドおよび副腎皮質ステロイド薬)の投与量の減量あるいは治療薬(特にシクロホスファミド)の使用を控えることなどを推奨する。

要 約

わが国の RPGN は欧米に比し高齢者が多い。近年、わが国の RPGN の生命予後が改善傾向にあるのは、診療指針に基づき 70 歳以上と未満で治療法の選択を促し、過剰な免疫抑制療法を避けることで再発・再燃症例の増加はあるものの感染症死が減少したことが大きく影響しているものと考えられている。感染症が AAV (ANCA-associated vasculitis) の合併症として最も頻度が高く重篤であることは欧米の報告でも同様であり、高齢者、特に腎機能障害を有する者に対しては年齢に応じたシクロホスファミドの減量を推奨している。そのほか、感染症以外にも糖尿病や骨折、脳血管障害などの治療に伴う重篤な有害事象は副腎皮質ステロイド薬によるものと推定されている。高齢者では薬剤による有害事象の発症が多いため、投与量に対する注意が必要である。

CQ 8 副腎皮質ステロイド薬単独治療による初期治療は、RPGN の腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後・生命予後を改善する。しかし、免疫抑制薬との併用療法がより有効であるため、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に、これを推奨する。

推奨グレード C1 RPGN を呈するループス腎炎(Ⅳ型とⅢ型の一部)に対する初期治療として、中等量以上の経口または静注副腎皮質ステロイド薬単独療法は、腎予後および生命予後を改善する。ただし、免疫抑制薬併用がより有効であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は、免疫抑制薬の併用が好ましくない場合に限り、これを推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN に対する副腎皮質ステロイド薬単独治療は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。免疫抑制薬の併用が望ましいが、免疫抑制薬の投与が好ましくない場合は、副腎皮質ステロイド薬と血漿交換の併用が推奨される。

要 約

ANCA 陽性 RPGN に対する初期療法は、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が原則であり、これ

まで副腎皮質ステロイド薬使用群と非使用群を直接比較した RCT は見当たらない。したがって、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の使用が好ましくない以下の場合に考慮する。

- ①感染症が存在するか、その存在が否定できず、免疫抑制薬の併用により重篤な感染症リスクがより高まると考えられる症例
- ②透析患者
- ③高齢者(特に 70 歳以上)
- ④白血球減少・肝機能障害など、免疫抑制薬の禁忌事項がある症例

最終的には、感染症の種類と程度、年齢などを考慮し、副腎皮質ステロイド薬単独治療の有益性がこれを用いない場合よりも大きいと予想される場合のみ投与する。

免疫複合体型 RPGN(SLE) (ループス腎炎Ⅳ型とⅢ型の一部) に対する療法は、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬(シクロホスファミド)の併用が原則であり、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、RPGN の回復が期待できるかあるいは全身の SLE 症状が強いために積極的治療の適応があり、かつ免疫抑制薬の使用が好ましくない場合(上述)に限り考慮する。

抗 GBM 抗体型 RPGN の腎予後は RPGN のなかでも最も悪く、肺出血を伴えば生命予後も著しく不良となる。したがって、腎予後に対する効果の期待できる症例(透析を要さず、腎生検上、半月体形成の程度が重篤でない場合)や肺出血を伴う症例(Goodpasture 症候群)では、原則的に大量副腎皮質ステロイド療法、免疫抑制薬(シクロホスファミド)、血漿交換の併用が考慮される。したがって、副腎皮質ステロイド薬単独治療は、免疫抑制薬の使用が好ましくない場合に限り、血漿交換との併用が推奨される。

CQ 9 RPGN 初期治療における副腎皮質ステロイド薬として、経口薬と静注パルス療法併用のどちらが、腎予後および生命予後の改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ANCA 陽性 RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは肺出血などの重篤な全身合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を考慮してもよい。

推奨グレード C1 ループス腎炎による RPGN においては、腎炎の進行が速く早期の効果を得たい場合、あるいは中枢神経ループスや肺出血などの重篤な腎外合併症を伴う場合に、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN においては、肺出血を伴う Goodpasture 症候群では、生命予後を改善させるため、腎炎の程度にかかわらず静注ステロイドパルス療法を推奨する。肺出血を伴わない腎炎単独型では、一般に腎炎の進行は急速であるため、腎機能回復が期待できない場合を除いて、経口副腎皮質ステロイド薬の追加を推奨する。

要 約

ANCA 陽性、免疫複合体型(SLE)、抗 GBM 抗体型の RPGN に対する初期治療について、高用量の副腎皮質ステロイド経口薬とステロイドパルス療法の生命予後ないし腎機能予後に対する効果を比較した RCT は見当たらない。しかし、疾患活動性の高い以下の場合には、速やかかつ強力な抗炎症および免疫抑制効果を期待して、静注ステロイドパルス療法への経口副腎皮質ステロイド薬の追加を考慮する。

- ・ ANCA 陽性 RPGN では、①腎機能が急速に悪化する症例、②肺出血などの重篤な腎外症状を伴う症例。
- ・ 免疫複合体型 RPGN(SLE)では、①腎機能が急速に悪化する症例、特に腎生検でⅣ型(active)を呈し、細胞性または線維細胞性半月体を多く認める場合、②腎外症状として、中枢性ループスや肺出血などの強い全身血管炎症状がみられる症例。

- ・抗 GBM 抗体型 RPGN においても、①腎機能が急速に悪化する症例、②腎炎の程度にかかわらず肺出血のみられる症例でステロイドパルス療法を考慮するが、一般に活動性が高く、腎不全の進行も早いいため、副腎皮質ステロイド薬を投与する大部分の症例で適応となる。

プロトコールは、通常メチルプレドニゾン 500～1,000 mg/日を 3 日間連続で点滴静注し、後療法としてプレドニゾン 0.6～0.8 mg/kg 体重を経口投与する。

CQ 10 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B ANCA 型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 (SLE) RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として免疫抑制薬は生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の初期治療として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

要 約

1. ANCA 型 RPGN

わが国では、疾患に対する理解や「急速進行性腎炎症候群診療指針」の刊行により、症例に合わせた治療法の選択が行われるようになってきている。そのなかで、ステロイドパルス療法+経口副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬を投与する強力な免疫抑制療法が選択される患者も増加している。その際は、治療開始時の臨床重症度、年齢、透析施行の有無などを考慮したうえで経口シクロホスファミド (CY) (25～100 mg/日) またはシクロホスファミド大量静注療法 (IVCY) (250～750 mg/m²/日/月) を併用する。

2. 免疫複合体型 (SLE) RPGN

病理所見にて半月体形成や壊死性病変を伴い臨床的に RPGN を呈するループス腎炎においては、副腎皮質ステロイド薬に免疫抑制薬〔シクロホスファミド (CY) あるいはミコフェノール酸モフェチル (MMF) (保険適用外)〕を併用した初期治療が推奨される。

3. 抗 GBM 抗体型 RPGN

抗 GBM 抗体型 RPGN は最も重篤な RPGN の病型とされている。わが国の診療指針では、本疾患の初期治療として免疫抑制療法 (ステロイドパルス療法+免疫抑制薬) と血漿交換療法の併用療法を原則としている。このうち、免疫抑制薬に関しては、経口副腎皮質ステロイド薬のみでは効果が不十分ないしは副腎皮質ステロイド薬投与量の漸減困難な症例では免疫抑制薬〔シクロホスファミド (CY) 1～2 mg/kg/日〕の併用が推奨されている。ただし、腎機能低下例に対しては、投与量の減量、ないしは投与を避ける必要がある。

CQ 11 RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注のどちらが腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B RPGN にシクロホスファミドを投与する場合、経口と静注で腎機能予後および生命予後に差を認めない。両治療法とも腎機能予後および生命予後を改善する。

要 約

わが国の ANCA 型 RPGN の診療指針においては、治療開始時の臨床重症度 (グレード)、年齢、透析施行

の有無により、4群に分類して治療法が示されている。そのなかで、グレードⅠまたはⅡ群の患者において副腎皮質ステロイド薬単独治療で疾患活動性が持続する場合や、70歳未満でグレードⅢまたはⅣ群の患者では経口シクロホスファミド(CY)(25~100 mg/日)またはシクロホスファミド大量静注療法(IVCY)(250~750 mg/m²/日/月)を考慮する。RPGNにCYを投与する場合、経口と静注で再燃率や有害事象の頻度に差を認めるが、腎機能予後および生命予後には差を認めない。

CQ 12 診断時透析が必要な RPGN に対して免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 診断時透析が必要な RPGN のうち、ANCA 陽性 RPGN およびループス腎炎では免疫抑制療法は腎予後および生命予後を改善させる。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN では免疫抑制療法を施行しても腎予後の改善は見込めない場合が多いが、肺出血合併例などでは生命予後が改善するため免疫抑制療法を推奨する。

要 約

ANCA 陽性 RPGN で高度な腎障害を伴う場合には、EULAR(the European League Against Rheumatism) ガイドラインにおいては副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド、血漿交換療法が推奨されている。診断時透析を要する RPGN であっても、特に腎生検において正常糸球体の割合が保たれている場合には腎予後を改善させる。しかしながら、免疫抑制療法は感染症を併発する危険性が高まるため、高齢者や全身状態が不良な患者では生命予後を悪化させる危険性もあり慎重に検討する必要がある。

ループス腎炎において、ACR(American College of Rheumatology)ガイドラインではⅢ/Ⅳ型の寛解導入療法は副腎皮質ステロイドパルス療法、経静脈的シクロホスファミドパルスもしくは MMF が標準療法となっている。透析を要するループス腎炎においても標準治療により6ヵ月後に59.3%が透析より離脱し、死亡率は11.1%であったという報告もある。免疫抑制療法により腎機能回復が望めるが、慢性病変の割合が多い場合には回復が難しくなるため、腎生検や腎エコーで評価を行うことが望ましい。

抗 GBM 抗体型 RPGN では、診断時透析が必要な場合には免疫抑制療法を行っても腎機能の回復が見込めないことが多い。肺出血合併例など全身症状を伴う場合には、生命予後を改善するため免疫抑制療法が推奨される。

CQ 13 リツキシマブは RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード B ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療として、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用は、腎予後および生命予後を改善する可能性がある。このため、副作用などにより既存治療が行えないか既存治療が効果不十分の場合、あるいは再発を繰り返す ANCA 陽性 RPGN に対し、これを推奨する*。

推奨グレード C1 RPGN を呈するループス腎炎の寛解導入治療として、リツキシマブは、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ほかに治療法がない場合には考慮してよい(保険適用なし)。

推奨グレード なし 抗 GBM 抗体型 RPGN に対するリツキシマブによる初期治療は、腎予後あるいは生命予後を改善するとの十分なエビデンスはない。

*注：現在、リツキシマブは、顕微鏡的多発血管炎(MPA)および多発血管炎性肉芽腫症(GPA；旧名 Wegener 肉芽腫症)の難治例(既存治療で効果不十分か既存治療が禁忌、あるいは再発を繰り返す場合)に対してのみ保険適用あり。

要 約

ANCA 陽性 RPGN では、ANCA 関連血管炎の病態形成に自己抗体である ANCA 産生が関与していること

より、B 細胞を標的とした治療が試みられ、最近の 2 つのランダム化比較試験の結果をもとに、欧米、続いてわが国においても、従来の治療に抵抗性、あるいは再発する MPA、GPA に対してリツキシマブが使用可能となった。海外のガイドラインでも、シクロホスファミドが使用できない場合には、リツキシマブと副腎皮質ステロイド薬の併用が勧められている。しかしながら、欧米の報告は、わが国に多い腎臓限局型の ANCA 関連型 RPGN (特に MPO-ANCA 型) の割合や有効性の比較については記載しておらず、また、感染症のリスク、長期の安全性、特に悪性腫瘍、白質脳症の発症リスクについては明らかでないため、これらを考慮しつつ慎重に判断する必要がある。リツキシマブ療法開始前には十分なスクリーニングを行い、適切な感染予防策を講じるとともに、リツキシマブ療法中および療法後において感染症を含む有害事象の発現に十分注意する。

免疫複合体型 RPGN (SLE) において、自己抗体産生と免疫複合体型形成を抑制する目的で B 細胞をターゲットとした治療が試みられているが、これまでの RCT では標準治療に対する優位性は証明されていない。したがって、リツキシマブの使用は、既存治療が無効 (抵抗例、再発例) あるいは副作用などのために使用できない場合においてのみ、慎重に考慮されるべきである (わが国では保険適用外)。

抗 GBM 抗体型 RPGN または Goodpasture 症候群において、強力に抗体の産生を抑制するリツキシマブが試みられ、有効との報告が蓄積してきている。しかし、これらの症例では、同時に血漿交換、ステロイド、シクロホスファミドなどが併用されているため、リツキシマブの効果かどうかは明らかでなく、現在のところ推奨するに足る十分なエビデンスはない。

CQ 14 血漿交換療法は RPGN の腎機能予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 重篤な腎障害や肺出血などを合併した ANCA 型 RPGN では、腎機能予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

推奨グレード C1 標準治療で治療効果が不十分であった免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法を含むアフレシス療法の併用を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN では、腎機能予後および生命予後を改善する可能性があるため、血漿交換療法の併用を推奨する。

要 約

抗 GBM 抗体型 RPGN では、免疫抑制療法に加え、血漿交換療法の併用を推奨する。ANCA 型 RPGN や免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) では、症例に応じて血漿交換療法の併用を考慮する。なお、RPGN を呈する全身性エリテマトーデスは血漿交換療法の保険適用疾患であるが、ANCA 陽性 RPGN や抗 GBM 抗体型 RPGN は保険適用疾患となっていない。

CQ 15 抗凝固療法や抗血小板療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

ステートメント：抗凝固療法や抗血小板療法は、出血病変のない場合に、RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性がある。

推奨グレード C1 出血病変がない場合に、RPGN の治療として抗凝固療法や抗血小板療法を考慮する。

推奨グレード D 出血病変が疑われる場合は、RPGN の治療としての抗凝固療法や抗血小板療法は推奨しない。

要 約

現時点では、RPGN の腎予後および生命予後の改善を主目的とした抗凝固療法や抗血小板療法に関するエ

ビデンスは確立していない。しかし RPGN をきたす代表的疾患である ANCA 関連血管炎においては、ヘパリンやワルファリンなどの抗凝固薬やアスピリンやエイコサペンタエン酸などの抗血小板薬が奏効したという症例報告が散見され、実臨床の場でも血栓性の心血管病変を予防する目的で併用されていることも多い。一方で肺出血や消化管出血といった重篤な合併症も起こりうるため、急性期には明らかな活動性出血がないことを条件とし、出血に十分注意しながら抗凝固療法や抗血小板療法を併用するのが妥当である。

CQ 16 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するために推奨されるか？

推奨グレード C1 免疫グロブリン大量静注療法は、RPGN の腎予後および生命予後を改善するとの十分なエビデンスはないが、ANCA 型 RPGN において、難治例あるいは重篤感染症などの難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な場合には考慮してよい(保険適用なし)。

要約

免疫グロブリン大量静注療法(intravenous gammaglobulin: IVIG)は、ANCA 型 RPGN に対し感染症や難治性合併症の併存により高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法による標準治療が実施困難な例に対する治療オプションの1つとして有用である可能性がある(保険適用外)。従来療法抵抗性の EGPA/CSS(好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/Churg-Strauss 症候群)の神経障害に対しては、免疫グロブリン製剤のうち乾燥スルホ化人免疫グロブリンが2010年より保険適用となっており、治療抵抗性神経障害の改善、心機能障害の改善効果、ステロイド減量効果が報告されている。また、神経障害を有する MPA 患者を対象とした同 IVIG 療法の治験が実施されている。IVIG 療法は RPGN の腎予後および生命予後を改善する可能性があるものの、現時点ではエビデンスは不足しており、さらなる検証が必要である。

CQ 17 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード A ANCA 型 RPGN の維持療法において副腎皮質ステロイド薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)維持療法において副腎皮質ステロイド薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN(ループス腎炎)の維持療法として副腎皮質ステロイド薬を推奨する。

推奨グレード B 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、6 カ月程度の副腎皮質ステロイド薬の投与は腎機能予後および生命予後を改善する。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を推奨する。

要約

RPGN の維持療法は、再燃の予防および日和見感染の合併症対策を加味して行う必要がある。再燃および日和見感染症は予後に深く関与するため、投与期間および投与量に注意しながら副腎皮質ステロイド薬を投与する必要がある。

CQ 18 RPGN の初期治療後にステロイド薬はどのくらいのペースで減量すべきか？

推奨グレード B RPGN の初期治療においては、可能な限り 8 週間以内にプレドニゾロン換算 20 mg/日未満まで減量し、それ以降はプレドニゾロン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを推奨する。

要 約

わが国の ANCA 型 RPGN の初期治療においては、日和見感染症の合併症対策を加味し、可能な限り 8 週間以内に副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン (PSL) 換算 20 mg/日未満を目指すことが推奨されている。その一方で、近年では再燃率が増加しており、維持療法の重要性が示唆される。維持療法においては、プレドニゾロン換算で 0.8 mg/月以下のペースで減量することを推奨する。

CQ 19 RPGN の維持療法として免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善するか？

推奨グレード B ANCA 型 RPGN の維持療法において免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する。このため ANCA 型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード A 免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法において免疫抑制薬は、腎機能予後および生命予後を改善する。このため免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を推奨する。

推奨グレード C1 抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法において、治療開始 6 カ月程度の免疫抑制薬は腎機能予後および生命予後を改善する可能性がある。このため抗 GBM 抗体型 RPGN の維持療法として、副腎皮質ステロイド薬に加えて免疫抑制薬の併用を考慮する。

要 約

RPGN の維持療法は、再燃予防および日和見感染の合併症対策を加味して行う必要がある。再燃および日和見感染症は予後に深く関与するため、副腎皮質ステロイド薬の投与期間や投与量に加えて、併用する免疫抑制薬を検討する必要がある。ANCA 型 RPGN ではアザチオプリン (AZA) やミゾリビン (MZR) (保険適用外) などの、免疫複合体型 RPGN (ループス腎炎) ではミコフェノール酸モフェチル (MMF) (保険適用外) やアザチオプリン (AZA) の有用性が報告されている。

CQ 20 ST 合剤は RPGN の腎予後および生命予後を改善するか？

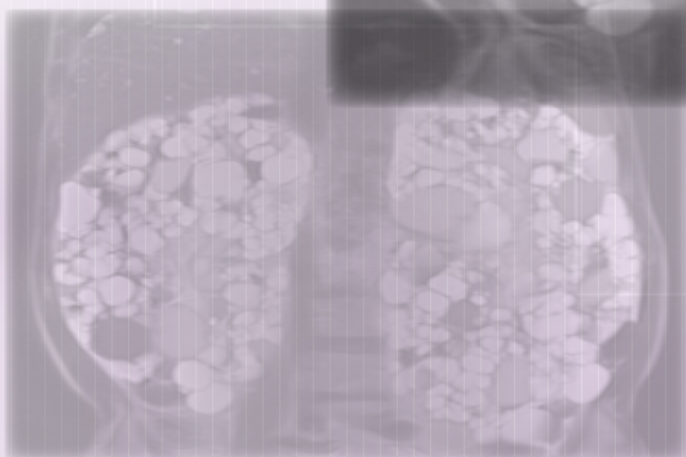
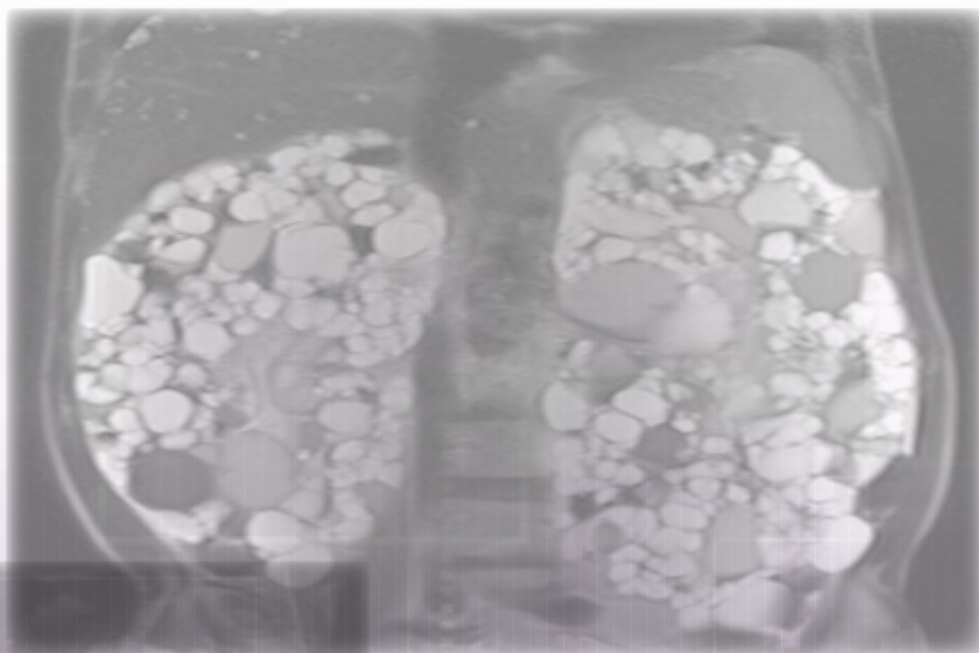
推奨グレード A ST 合剤 (スルファメトキサゾール・トリメトプリム) は RPGN の生命予後を改善する。このため RPGN に対して免疫抑制療法を行う場合には ST 合剤の併用を推奨する。

推奨グレード なし ST 合剤の腎予後への効果は明らかではない。

要 約

血管炎治療におけるニューモシスチス肺炎 (PCP) の発症率について、国内では ST 合剤非投与の場合 4.0%, 17.6%, 海外では 1%, 6%, 20% であったと報告されており、その発症率に影響する因子として副腎皮質ステロイド薬やシクロホスファミド (CY) 投与量が関連する可能性がある。PCP 発症後の死亡率は 9~60% と報告されている。非 HIV 感染の免疫不全患者に対する PCP 予防の有効性についてのシステマティックレビューとメタ解析では、ST 合剤予防投与により PCP 発症率は 91% 減少し、PCP 関連死亡率が有意に低下することが示されている。

エビデンスに基づく
多発性嚢胞腎 (PKD)
診療ガイドライン 2014



P K D

I ADPKD：疾患概念・定義(病因・病態生理)

要 約

常染色体優性多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は、両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、腎臓以外の種々の臓器にも障害が生じる最も頻度の高い遺伝性嚢胞性腎疾患である。加齢とともに嚢胞が両腎に増加、進行性に腎機能が低下し、60 歳までに約半数が末期腎不全に至る。

遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、変異アレルを有している場合、男女ともに発症する。両親が本疾患に罹患していなくても、新たな突然変異により発症する場合がある。

原因遺伝子として *PKD1* (16p13.3) と *PKD2* (4q21) が知られ、85% が *PKD1* 遺伝子の変異、15% が *PKD2* 遺伝子の変異とされている¹⁾。

II ADPKD：診断

1. アルゴリズム

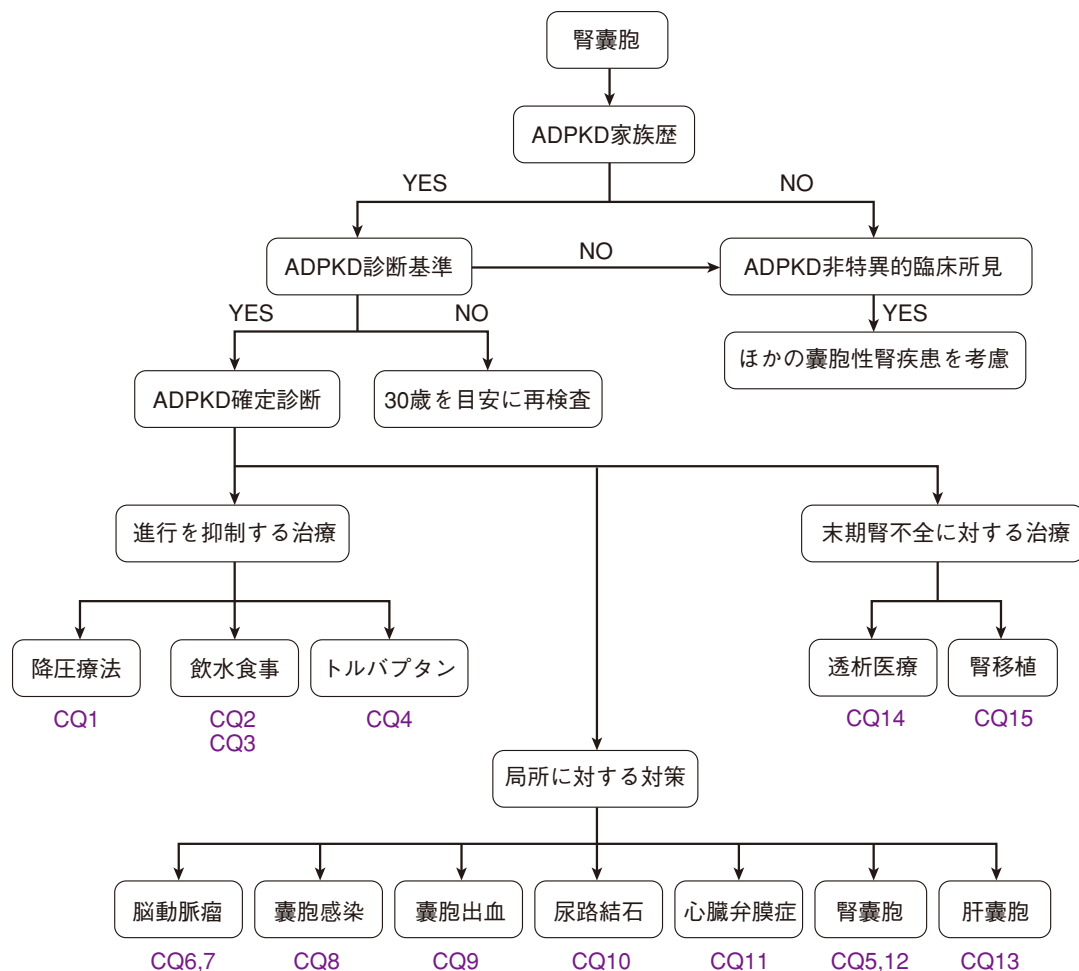


図1 ADPKD 診断のアルゴリズム

要 約

図 1 に ADPKD 診断のアルゴリズムを示す。ADPKD の診断における家族歴は重要だが、家族歴が確認できない症例も少なくない。また、家族歴がない場合でも新規の責任遺伝子変異による発症も報告されていることから注意が必要である。若年者の場合には診断基準に合致する十分な嚢胞が確認できない場合もあり、再検査が必要である。アルゴリズムには、確定診断後の治療や対策についても、対応する本ガイドラインの CQ を記載した。

2. 診断基準

要 約

表 1 に ADPKD 診断基準(厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン(第 2 版)」)を示す。家族内発症が確認されている場合としない場合に分けた基準であること、超音波断層像だけでなく CT, MRI も嚢胞の評価方法として加えた基準であることが特徴である。多くの場合両側の腎臓に嚢胞が多発し診断は容易だが、一部診断に迷う症例もあり、本診断基準を参考に慎重な診断が求められる。

表 1 ADPKD 診断基準(厚生労働省進行性腎障害調査研究班「常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン(第 2 版)」)

1. 家族内発症が確認されている場合
 - 1) 超音波断層像で両腎に各々 3 個以上確認されているもの
 - 2) CT, MRI では両腎に嚢胞が各々 5 個以上確認されているもの
2. 家族内発症が確認されていない場合
 - 1) 15 歳以下では CT, MRI または超音波断層像で両腎に各々 3 個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合
 - 2) 16 歳以上では CT, MRI または超音波断層像で両腎に各々 5 個以上嚢胞が確認され、以下の疾患が除外される場合

除外すべき疾患

多発性単純性腎嚢胞(multiple simple renal cyst)
 尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis)
 多嚢胞腎(multicystic kidney)(多嚢胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney))
 多房性腎嚢胞(multilocular cysts of the kidney)
 髄質嚢胞性疾患(medullary cystic disease of the kidney)(若年性ネフロン癆(juvenile nephronophthisis))
 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患)(acquired cystic disease of the kidney)
 常染色体劣性多発性嚢胞腎(autosomal recessive polycystic kidney disease)

3. 海外の診断基準との比較

要 約

古くは 1984 年 Bear の診断基準以降、いくつかの診断基準が報告されている。年齢の分類、嚢胞を診断する画像診断方法などにそれぞれ特徴がある。長く用いられてきた Ravine の診断基準では初めて年齢別の基準が示されたが、*PKD1* 家系のみを対象に作成された。*PKD1*, *PKD2* いずれの変異でも臨床症状は同じだが、*PKD1* のほうが終末期腎不全に至るのは早く、嚢胞の数も多いことから、Pei の診断基準では *PKD1* 家系に *PKD2* 家系も対象に加えて作成された。欧米からの診断基準は、超音波断層像と遺伝子診断を組み合わせた検証を基に作成されており信頼性は高く参考にすべきだが、欧米人を対象としたエビデンスから作成されたものであり、日本人に適用可能か否か検証されていないことも考慮する必要がある。

4. 必要な検査

要 約

ADPKD 診断における必須検査は、末期腎不全も含めた腎疾患患者の有無、頭蓋内出血・脳血管障害患者の有無などの家族歴、高血圧、脳血管障害、尿路感染症、発熱、腰痛などの既往症、肉眼的血尿、腰痛・側腹部痛、腹部膨満、頭痛、浮腫、嘔気などの自覚症状、血圧、腹囲、心音、腹部所見、浮腫の有無などの身体所見、血液検査と尿沈渣、尿中蛋白定量、尿中アルブミン定量などの尿検査、eGFR などの腎機能検査、頭部 MR アンジオグラフィ (MRA) を用いた頭蓋内動脈瘤のスクリーニングである。腎の画像診断としては超音波検査が最も簡便である。尿中 N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG)、尿中 β_2 -ミクログロブリン値などの尿細管逸脱酵素量の測定、腎 MRI、腎 CT などは適宜行う。

5. 画像診断

要 約

超音波検査(図 2)は ADPKD の診断と評価のための基本的画像検査法だが、進行度の評価は腎機能より腎容積で行うほうが適切であるとも報告され、経過観察には単純 CT あるいは MRI が適切である。いずれも超音波検査よりも小さいサイズの嚢胞の検出に優れ、特に MRI では T2 強調画像(図 4)において直径 2 mm の嚢胞も同定可能といわれている。画像検査(超音波検査・CT・MRI)それぞれによって特徴的な嚢胞所見が得られる。また脳動脈瘤などの重要な合併症に対する画像診断も臨床上重要である。重篤な有害事象もあり、造影剤の使用(図 3)についてはそのリスクベネフィットバランスに十分配慮すべきである。また、MRA は脳動脈瘤のスクリーニングに有用である(図 5)。MRA は非侵襲的検査であり、造影剤を用いずに行えることが大きな利点である。ADPKD 確定診断後の画像検査は、経過観察のみであれば単純 CT で十分であり、1,000 mL 以下であれば 2~5 年に 1 回、それ以上であれば 1~2 年に 1 回というのが妥当であろう。スクリーニングとしての画像診断は、30 歳を目安に行うことを推奨する。

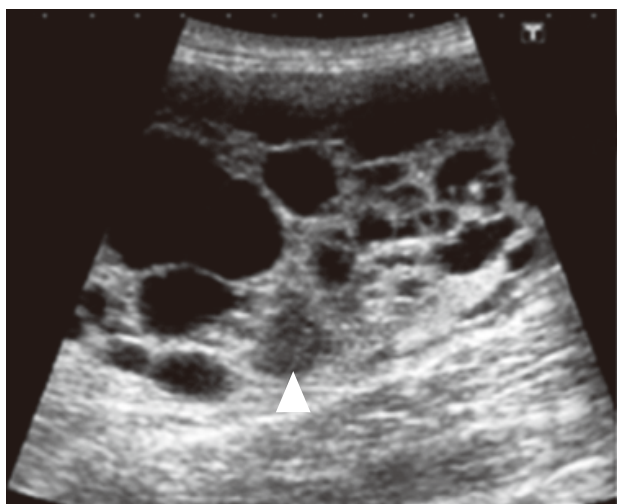


図 2 ADPKD の超音波画像

大小多数のエコー輝度の低い(黒い)袋のようにみえるものが嚢胞である。矢印で示した内部エコー輝度がやや高く不均一な嚢胞は感染あるいは出血が疑われる。



図 3 ADPKD の造影 CT 画像

比較的初期の ADPKD であり、まだ腎臓の腫大は明らかでない。大小多数の低吸収域(黒い)袋のようにみえるものが嚢胞である。

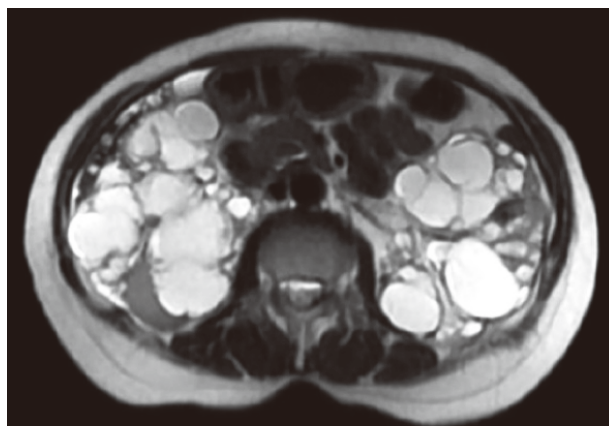


図4 MRI T2強調画像
両側腎臓には多数の高信号で均一な大小の嚢胞が認められる。

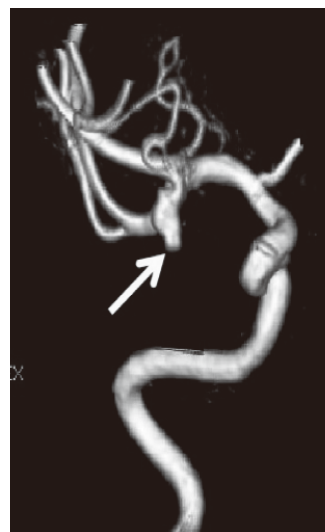


図5 頭部MRアンジオグラフィ(MRA)
左中大脳動脈分岐部に下方に突出する3 mm程度の動脈瘤を認める。

6. 鑑別診断

要 約

臨床症状や画像診断から、多発性単純性腎嚢胞、後天性嚢胞性腎疾患、結節性硬化症など除外すべき疾患を鑑別する(表2)^{1,2)}。特に結節性硬化症の30%は嚢胞腎以外の典型的な症状を欠き、ADPKDと診断されてしまう症例も少なくないといわれ注意が必要である。そのほかにも尿細管性アシドーシス(renal tubular acidosis)、多嚢胞腎(multicystic kidney)[多嚢胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney)]、多胞性腎嚢胞(multilocular cysts of the kidney)、髄質嚢胞性疾患(medullary cystic disease of the kidney)、oral-facial-digital syndromeなどが鑑別すべき疾患としてあげられる。日常臨床で遭遇する鑑別すべき疾患には非常にまれな疾患も含まれ、腎嚢胞以外にそれぞれ特徴的な所見が報告されているが、診察時にそれらの所見が認められるとは限らず慎重な診断が要求される症例もある。

表2 ADPKD以外の主な腎嚢胞性疾患

疾患名	嚢胞数	嚢胞の分布と大きさ	嚢胞が見つかる年齢	鑑別すべき症状
多発性単純性腎嚢胞	少	大小不同の嚢胞、非一様に分布	すべての年齢	30歳未満はまれ、加齢とともに増加
後天性嚢胞性腎疾患	少～多	びまん性	成人	ESRD(末期腎不全)に先行して嚢胞形成
結節性硬化症	少～多	比較的小さな(1～2 cm以下)嚢胞が一様に分布	すべての年齢	腎血管筋脂肪腫、皮膚病変、爪周囲線維腫、網膜過誤腫、心臓横紋筋腫
ARPKD	多	びまん性、小さな嚢胞	出生時	巨大腎、先天性肝線維症

7. 遺伝子診断 (遺伝子スクリーニングも含めて)

要 約

ADPKD は病因遺伝子が判明している常染色体優性遺伝病であるが、典型例については画像診断で両側の腎臓に多発する嚢胞の存在から診断が容易である。ADPKD の遺伝学的検査は、研究目的で行われる場合を除けば、一般診療として、国内で実施することは困難である。研究の一環として、または海外の検査室に検体を送って遺伝学的検査を実施する場合には、その適応を十分に考慮したうえで実施するべきである。

8. 小児ならびに若年者での画像診断

要 約

ADPKD では小児ならびに若年者での画像を含めた診断基準が確立されていない。有効な治療方法が確立されていない現時点では、ADPKD 患者の子であっても発症していない場合には、小児期ならびに若年期での画像診断によるスクリーニング検査は推奨しない。

9. 初発症状

要 約

腎嚢胞以外の嚢胞は胎生期からすでに形成されているといわれるが、ほとんどが30～40歳代まで無症状で経過する。自覚的な初発症状として、腹痛・腰背部痛、外傷後(体に衝撃を与えるスポーツによるものも含む)の肉眼的血尿、腹部膨満などがあげられる。急性疼痛は嚢胞出血、感染、尿路結石が原因となることが多い。慢性疼痛は4～6週持続する毎日の痛みと定義され、約60%の症例に認められるが、多くは嚢胞が原因と考えられる。肉眼的血尿は約半数の症例で認められる。他覚的には、健診などで指摘される高血圧も初発症状(所見)として重要である。

10. 腎症状

要 約

30～40歳代まで無症状のことが多い。腎腫大が進行すると消化管圧迫による食欲不振、通過障害、低栄養が出現することがある。

肉眼的血尿は経過中に半数近くの症例で経験される。尿濃縮力障害による多飲・多尿は、臨床的に明らかになることは少ない。

Ⅲ ADPKD：疫学・予後

要 約

1994年のわが国での疫学調査から、病院に受診している非透析ADPKD患者総数は10,000例と推定され、透析を受けているADPKD患者数4,594例と併せ、14,594例のADPKD患者が病院を受診していると想定され、人口10万人対の有病率は11.67であった。これに年齢別頻度を基に将来病院を受診すると想定される患者と、現在の患者数の合計を推計すると31,000例になり、4,033人に1例がADPKD患者と推定された。

米国ミネソタ州オルムステッド郡の調査結果から、1年間に新たに診断される患者数(罹患率)は人口10万人対1.38人であった。

ADPKDでは60歳代までに約半数が末期腎不全に至るが、血液透析や腎移植が一般化し、尿毒症によって死亡する患者が激減した。感染症による死亡は、難治性の腎や肝の嚢胞内感染や大腸憩室破裂による感染症が敗血症にまで進展し起こるものが多い。心血管系障害としては、心筋梗塞とうっ血性心不全が死因となることが多い。ADPKDでは別の透析患者に比べ、脳血管障害で死亡する頻度が高い。脳血管障害では脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血よりも、高血圧に伴う脳内出血の頻度が高い。

なおADPKDで透析に至った患者の生命予後は、わが国でも米国でもそれ以外の原因で透析に至った患者より良好である。

IV ADPKD : 治療

1. 進行を抑制する治療

CQ 1 降圧療法は高血圧を伴うADPKDの腎機能障害進行を抑制する手段として推奨されるか？

推奨グレード C1 降圧療法が高血圧を伴うADPKDの腎機能障害進行を抑制する可能性があり推奨する。

要 約

ADPKDでは高血圧の発症頻度が高い。本態性高血圧に比べて若年発症が多く、また嚢胞が大きくなる前や腎機能が正常なときから認められ、一般的に降圧療法が行われる。降圧療法は、高血圧を伴うADPKDの腎機能障害進行を抑制する可能性があると考えられる。ただし降圧薬の種類ならびに降圧目標については、証拠不十分で結論づけることができないため、CKDにおける降圧療法に準じて治療を行う。

CQ 2 飲水はADPKDの腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？

推奨グレード C1 積極的な飲水による腎機能障害進行抑制効果は明らかではないが、飲水によりバソプレシン分泌を抑え、結果として嚢胞形成・進展を抑制することが期待されるため、2.5～4 Lの飲水を推奨する。

要 約

ADPKDの尿細管細胞では、バソプレシン受容体を介したcAMPのシグナル、作用に異常があり、嚢胞液の過剰分泌と尿細管細胞の増殖をきたすと推測されている。このためバソプレシンの受容体拮抗薬が治療薬剤として推奨(CQ4)されているが、通常の生活面では、飲水を多くすることによりバソプレシン分泌を抑制することの有用性が検討されている。現在までに、積極的な飲水が腎機能障害進行や嚢胞の進展を抑制するという報告はないが、ADPKDの尿細管細胞の細胞生物学的特性を考慮すると、飲水によるバソプレシンを抑制する試みは支持・推奨され、少なくとも水分欠乏の状況が続くのは避けるべきである。

CQ 3 たんぱく質制限食はADPKDの腎機能障害進行の抑制のために推奨されるか？

推奨グレード C1 ADPKD に対するたんぱく質制限食の腎機能障害進行抑制効果についてはエビデンスが不十分で明らかではないが、考慮してもよい。

要 約

ADPKD に対するたんぱく質制限食の有効性については、少数例の後ろ向き研究や無作為化比較対照試験で検討されているが、有意な腎機能障害進行抑制効果は認められていない。ADPKD 患者を含む慢性腎臓病患者に対するたんぱく質制限食の効果を検討したメタ解析では、たんぱく質制限食により腎死が減少したことは報告されているが、ADPKD のみの解析は行われていない。以上より、ADPKD 患者に対するたんぱく質制限食は、腎機能障害の進行を抑制する明らかなエビデンスはなく積極的には推奨しない。

CQ 4 ADPKD の治療にトルバプタンは推奨されるか？

推奨グレード B トルバプタンは、Cock-Croft 換算式によるクレアチニンクリアランス 60 mL/分以上かつ両腎容積 750 mL 以上の ADPKD において、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示されており、その使用を推奨する。しかし、クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満あるいは両腎容積 750 mL 未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

要 約

バソプレシン V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、バソプレシン V2 受容体を選択的に阻害し、cAMP の産生を抑制することから、腎嚢胞の増大を抑制する効果が期待され、ADPKD に対して、第Ⅲ相国際共同試験(TEMPO3/4 試験)が行われた。その結果、トルバプタンは、腎機能が良好で両腎容積が 750 mL 以上の ADPKD において、腎容積の増加と腎機能低下を抑制する効果が示された。現時点でほかに有効な治療法がないことから、肝障害などの重篤な有害事象を厳重に監視したうえで、トルバプタンは、腎機能が良好で両腎容積が 750 mL 以上の ADPKD において、その使用を推奨する。しかし、クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満あるいは両腎容積 750 mL 未満の成人、および小児についての有効性と安全性は確立されていない。

CQ 5 腎嚢胞穿刺吸引療法はADPKDに推奨されるか？

推奨グレード C1 ADPKD の進行を抑制する治療法にはならないが、疼痛、腹部圧迫など症候の原因となっている場合の治療法の1つとして、腎嚢胞穿刺吸引療法が考慮される。また、嚢胞感染における診断やドレナージ、悪性腫瘍の合併が疑われる場合の診断には、腎嚢胞穿刺吸引療法を考慮してもよい。

要 約

ADPKD においては、手術もしくは経皮的穿刺による嚢胞の縮小減圧は腎機能保全、高血圧の改善、慢性疼痛の寛解につながることで期待されてきたが、慢性疼痛の寛解以外の効果は明らかではない。そのため、ADPKD における腎嚢胞穿刺吸引療法は、鎮痛薬の効果が期待できない慢性疼痛への適応以外はグレード C2 で推奨されない。また、その疼痛改善効果は嚢胞縮小減圧手術に比べて少なく短期である。

手技は、症候性単純性腎嚢胞への穿刺吸引療法が応用される。単純性腎嚢胞の穿刺療法では、縮小効果を維持するために硬化剤としてエタノールが細径のカテーテルを通して使用される機会が多い。ADPKD の腎嚢胞穿刺吸引療法は、1つないし少数の大きな嚢胞が疼痛などの症候をきたしている可能性が高い場合に限って、単純性腎嚢胞と同様な手技で1つないし少数の嚢胞を治療することをグレード C1 で推奨する。多

数の嚢胞への硬化剤の使用については、今後の研究が考慮されるが、一般医療としてはグレードC2で推奨しない。

また、嚢胞感染における診断やドレナージ、悪性腫瘍の合併が疑われる場合の診断には、腎嚢胞穿刺吸引療法をグレードC1で考慮してもよい。

2. 合併症とその対策

CQ 6 ADPKD に対する脳動脈瘤スクリーニングは推奨されるか？

推奨グレード B ADPKD では脳動脈瘤の罹病率が高く、破裂した場合には生命予後に大きく影響するため、脳動脈瘤のスクリーニングを推奨する。

要 約

脳動脈瘤はADPKDの腎外病変として広く知られている。ADPKDにおいて、脳動脈瘤による死亡率は4～7%であり、生命予後に大きく影響する。ADPKDにおいて未破裂脳動脈瘤の罹病率は、ADPKD以外と比較し有意に高い。さらにADPKDのなかでも特に脳動脈瘤やくも膜下出血の家族歴がある場合の罹病率は家族歴がない場合に比較し有意に高くなっている。また、ADPKDでは若年から脳動脈瘤発生の危険があり、50%の症例で腎機能が正常のときに、29%の症例で血圧が正常範囲であるにもかかわらず破裂していると報告されており、性別、透析の有無・肝嚢胞の存在などは有意な相関は示さない。したがって腎機能などから動脈瘤の破裂を予測することは困難である。以上より、スクリーニングにて脳動脈瘤を発見し、必要に応じて治療を行うことで生命予後を改善するといえる。

CQ 7 スクリーニングでみつかった脳動脈瘤に対して治療は推奨されるか？

推奨グレード C1 脳動脈瘤の治療法は、脳動脈瘤の部位、形態、大きさ、全身状態、年齢、既往歴等を総合的に検討し決定される。治療を行うか行わないか、治療法の選択については脳神経外科専門医との相談を推奨する。

要 約

脳動脈瘤破裂は致死的合併症であり、スクリーニングでみつかった未破裂脳動脈瘤への対応は重要である。しかし、ADPKDの未破裂脳動脈瘤に対しては一般の未破裂脳動脈瘤と比べて特別な治療があるわけではない。スクリーニングで脳動脈瘤を指摘された場合、喫煙、飲酒、血圧は厳密に管理する必要がある。脳動脈瘤の治療は開頭手術や血管内治療などの外科的治療であり、脳動脈瘤の部位、形態、大きさ、全身状態、年齢、既往歴等を総合的に検討し決定される。それぞれの治療法に長所短所があるため、治療法の選択には、脳神経外科専門医との相談が必要である。保存的経過観察の方針とした場合は最低年に1度、または6カ月に1度は瘤のサイズを確認することを推奨する。

CQ 8 ニューキノロン系抗菌薬はADPKDの嚢胞感染治療に推奨されるか？

推奨グレード C1 ニューキノロン系抗菌薬はADPKDの嚢胞感染治療に有効である可能性があり、推奨する。

要 約

ADPKDにおいて、嚢胞感染症はしばしば発生する重篤な合併症で、難治化し再発を繰り返すことがある。

嚢胞感染の起因菌としては大部分が腸管内由来の細菌で、なかでもグラム陰性桿菌が多い。グラム陰性桿菌を広くカバーし、脂溶性で嚢胞透過性良好なニューキノロン系抗菌薬は、嚢胞感染症の治療に推奨される。しかし、実際の治療成績に関する報告は少なく、嚢胞感染症の治療として、ニューキノロン系抗菌薬と他剤を比較検討した試験は限られている。また、大腸菌などでキノロン耐性菌が増加していることに留意すべきである。

CQ 9 トラネキサム酸は ADPKD の嚢胞出血に対して推奨されるか？

推奨グレード C1 トラネキサム酸は保存的治療で改善が認められない場合には考慮してもよい。

要約

嚢胞出血は ADPKD の症状としてよくみられ、その原因としては外傷、腎結石、腫瘍、感染などがあげられるが、特に誘因のない出血も認められる。嚢胞出血の多くは自然治癒あるいはベッド上安静にて改善する。しかしながら貧血が進行し輸血が必要となる場合には腎動脈塞栓療法や外科的手術を考慮しなければならない。トラネキサム酸は一般的に止血薬として種々の出血性疾患に用いられている。ADPKD の嚢胞出血に対するトラネキサム酸使用の報告は数少ない。しかしながら、いずれの報告においても難治性の嚢胞出血に対してトラネキサム酸を静脈あるいは経口投与することで速やかに止血され、副作用はなかったとされている。以上より、ADPKD の嚢胞出血においてトラネキサム酸は保存的治療の効果が無い場合には考慮してもよい。

CQ 10 薬物療法は ADPKD の尿路結石予防のために推奨されるか？

推奨グレード C1 尿路結石の予防効果を検討した研究はないため、推奨できる再発予防の薬物療法はない。しかし一般的な代謝障害による尿路結石の再発予防法に準じた薬物療法を考慮してもよい。

要約

ADPKD における尿路結石の合併は、男性で 21%、女性 13%といわれている。発生原因に関して、解剖学的な尿流停滞と、代謝障害が関与している。結石成分としては尿酸結石の割合が多く、代謝障害として高シュウ酸尿症が多いとされている。ADPKD での尿路結石の予防効果を検討した研究はないため、推奨できる再発予防の薬物療法はないが、一般的な代謝障害による尿路結石の再発予防法を考慮してもよい。

CQ 11 心臓弁膜症スクリーニングは ADPKD の生命予後改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 心臓弁膜症スクリーニングにより ADPKD の生命予後は改善され得るが、その可能性は中等度以上の症例に限定される。心雑音が聴取できた場合には、重症度評価のための心臓超音波検査を行うことを推奨する。

要約

ADPKD 患者の心臓弁膜症として、僧帽弁逸脱症(mitral valve prolapse : MVP)、僧帽弁閉鎖不全症(mitral valve regurgitation : MR)が一般的である。わが国 ADPKD 患者では MR が最も多く 21%を占める。しかし ADPKD における弁膜症の自然歴に関する報告はきわめて乏しく、心臓弁膜症スクリーニングの生命予後改善効果については明らかでない。

非 ADPKD 弁膜症患者の報告に基づく、軽度の MR である場合、予後良好と考えられ、スクリーニング、弁膜症のためだけのフォローアップは有用性に乏しい。中等度以上の MR が疑われる症例については心

臓超音波検査によるスクリーニング，および手術適応に基づいた弁形成術・弁置換術により，生命予後改善が期待される。

CQ 12 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために推奨されるか？

推奨グレード C1 腎動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の腎容積縮小のために有効であり推奨する。

要 約

ADPKD 患者において，加齢とともに両側の腎腫大が顕著になり，腹部膨満が強くなる患者が存在する。このような患者では食事が十分に摂れなくなり，栄養状態不良で全身状態が悪化する。しかし，これまでにこの著明に腫大した腎に対する治療法は確立していない。ADPKD 患者の腫大腎に対する腎動脈塞栓療法 (transarterial embolization：腎 TAE) は，今までのところすべて症例報告，症例集積にすぎず，塞栓物質の種類は報告により異なる。しかし，すべての報告で腎 TAE により腎容積が縮小したことが報告されており，エビデンスは乏しいが，腎 TAE は，ADPKD 患者の腎容積縮小に有効であると考えられ推奨される。

CQ 13 肝動脈塞栓療法は末期腎不全 ADPKD の肝容積縮小のために推奨されるか？

推奨グレード C1 肝動脈塞栓療法は ADPKD の肝容積縮小のために有効であり推奨される。

要 約

ADPKD 患者において，加齢とともに多数の肝嚢胞を有する肝腫大が顕著になり，腹部膨満が強くなる患者が存在する。このような患者では食事が十分に摂れなくなり，栄養状態不良で全身状態が悪化する。しかし，これまでにこの著明に腫大した肝に対する治療法は確立していない。ADPKD 患者の腫大肝に対する肝動脈塞栓療法 (transarterial embolization：肝 TAE) の報告は少なく，しかもどれも症例報告または症例集積である。しかし，これらの報告では，エビデンスは乏しいが，肝 TAE が ADPKD の腫大肝を縮小する効果があることが示唆されており，推奨される。

3. 末期腎不全に対する治療

CQ 14 腹膜透析は ADPKD に対して推奨されるか？

推奨グレード C1 腹膜透析を ADPKD 患者に対して推奨する。

要 約

従来 ADPKD 腎不全患者では，巨大嚢胞腎にて腹腔容積 (透析液の注液量) が十分にとれないため，ADPKD 腎不全患者への腹膜透析については適応としないという考えが多かった。しかし，European Renal Best Practice Guideline の報告などで，透析導入時の透析療法選択において，ADPKD 患者における腹膜透析適応については決して禁忌とするべきでないと明瞭に述べられている。血液透析患者と腹膜透析患者の生命予後の比較検討が行われてきたが，研究集団の臨床背景因子の違いもあり，どちらがよいかにつき明瞭な結論が出されていない。ADPKD 患者においても，どちらの透析方法が生命予後改善によいか明らかでない。それぞれの患者に適した透析方法を選択することが大切である。日本の腹膜透析患者に占める ADPKD 患者数は，実際にはかなり少ないのが実情と考えられる。

CQ 15 両腎あるいは片腎の摘除術は ADPKD の腎移植時に推奨されるか？

推奨グレード C1 固有腎腫大が著しく、移植する腎床の確保が困難な ADPKD 症例に対しては、腎移植時の両腎あるいは片腎摘除術を推奨する。

要 約

ADPKD に対しての腎移植は、免疫抑制療法も含めて通常の腎移植と同じように行える。ほかの原因の末期腎不全患者と比べて、その移植腎の生着は良好である。しかし合併症では血栓塞栓症、高脂血症、移植後新規発症糖尿病、高血圧に対する注意が必要である。生体腎移植の場合は、ドナーが ADPKD に罹患しているかどうか慎重な評価が必要である。また脳動脈瘤がある場合は腎移植前に治療しておくほうがよい。固有腎が非常に大きく、移植する腎床の確保が困難な場合には、片腎(まれに両腎)を摘出する。しかし、腎摘除術の時期(同時性あるいは異時性)、両側あるいは片側、開放あるいは鏡視下手術などの統一した見解は得られていない。

V ARPKD : 疾患概念・定義(病因・病態生理)**要 約**

ARPKD (autosomal recessive polycystic kidney disease) は常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝性嚢胞性腎疾患で、集合管の拡張と胆管異形成および肝内門脈周囲線維化を含む肝病変を特徴とする。肝病変は一般的に単独では先天性肝線維症と呼ばれる臨床的概念であり、ductal plate malformation と呼ばれる組織像を伴う。染色体 6p21.1-p12 に存在する *PKHD1* の遺伝子変異が原因で、多彩な臨床像にもかかわらず単一遺伝子が原因であることが連鎖解析により示されている。*PKD1*, *PKD2*, ARPKD の 3 つのヒト PKD において原因遺伝子蛋白が一次線毛とその関連構造物に関与していることが明らかにされ、一次線毛の構造異常や機能障害が疾患を引き起こすと推測されており、ARPKD と ADPKD に共通の病態生理の理論的根拠となっている。

VI ARPKD : 診断**1. 診断(症候学・症状・検査所見)****要 約**

ARPKD の診断では超音波所見と、同胞の本疾患既往が重要である。嚢胞は通常小さく、嚢胞というより拡張が主であり、びまん性に存在するためぼこぼことした低超音波像ではなく全体に高超音波輝度になるのが特徴的であり、この認識が重要である。ARPKD の徴候が超音波で妊娠第 2 期に明らかになることもあるが、通常は胎生第 30 週までは明らかでない。腎臓に嚢胞を形成する疾患は多数存在し、そのいずれもが鑑別診断となる。遺伝性嚢胞性腎疾患では、ADPKD が鑑別すべき疾患として重要である。集合管の拡張が確認できず macrocyst のみを認める症例もあり、注意が必要である。進行した例では形態学的には ADPKD と鑑別困難な場合もある。過半数の ARPKD 患者は新生児期に症候を示すが、乳児期およびそれ以降、腎腫大あるいは肝脾腫による腹部膨満により発見されることもある。

2. 出生前診断

要 約

生後早期に重篤な徴候を示すことが多い ARPKD において、出生前診断はその後の管理上有用である。広義の出生前診断は、胎児超音波や胎児 MRI も含まれ、周産期医療の現状を考慮すると必要時にこれらを実施することの臨床的意義に疑いはない。しかし、超音波等の画像診断ではその精度が低く、通常 ARPKD の嚢胞は胎生第 30 週までは明らかでない。ARPKD の遺伝子解析による出生前診断は技術的には確立しており、先の同胞において ARPKD と診断されている場合その実施が考慮される。しかし、国内での出生前遺伝子診断の実施は困難であるため、遺伝カウンセリングの過程で、海外の検査施設への依頼を選択肢の 1 つとして示す場合がある〔海外の検査施設は、GeneTests(<http://www.genetests.org>)のサイトから検索できる〕。

Ⅶ ARPKD : 疫学・予後

要 約

ARPKD の頻度は、出生 10,000～40,000 人に 1 例と推測されている。今日、重症肺低形成を伴う新生児以外は長期生存が可能であることが明らかになっているが、今なお予後の評価は困難である。生後早期の乳児における疾患管理の改善と末期腎不全治療の進歩により、さらに今後予後が改善されることが期待される。

Ⅷ ARPKD : 治療

CQ 16 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮してもよい。

要 約

腹膜透析は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮される。ARPKD においては末期腎不全を呈することが多く、それらの症例では何らかの腎代替療法が必須である。一般的に小児では血液透析は不向きである場合が多く、特殊な事情がない場合腹膜透析を推奨する。腎不全医療の現状を考慮すると、腹膜透析を ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨することはコンセンサスである。

CQ 17 腎肝単独あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 腎肝単独あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮してもよい。ただし、その適応は個々の症例により慎重に決定する必要がある。

要 約

腎肝単独、あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮されるべきであるが、その適応は個々の症例により慎重に決定する必要がある。ARPKD においては生後早期に重篤な腎機能障害を呈することが多く、それらの症例では何らかの腎代替療法が必須である。一般的に小児における腎代替療法の最善な方法は腎移植とされており、可能であれば早期の実施を推奨する。ARPKD の肝障害では門脈圧亢進症や反復する細菌性胆管炎の管理が困難な場合、肝移植も考慮される。移植医療の現状を考慮すると腎

肝単独あるいは両方の移植は ARPKD の生命予後および QOL 改善のために考慮されるべきであるが、個々の症例では必ずしもその実施が生命予後および QOL 改善をもたらすというわけではない。

CQ 18 降圧療法は ARPKD の生命予後改善のために推奨されるか？

推奨グレード C1 降圧療法は ARPKD の生命予後を改善する。

推奨グレード C1 降圧療法は ARPKD の管理のために考慮してもよい。

要 約

降圧療法は ARPKD の生命予後を改善する。それゆえ、ARPKD の管理として考慮してもよい。ARPKD において高血圧は乳児およびそれ以降の小児期にしばしばみられ、唯一の症候のこともある。腎機能が正常な患者にもみられ、最終的にはほとんどすべての小児患者に認める。高血圧を積極的に治療しなければ心肥大、うっ血性心疾患へ進行し得る。ARPKD における高血圧の発症機序は不明である。降圧療法が ARPKD の生命予後改善のために考慮されることはコンセンサスである。