

厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告

難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針

—平成13年度までの調査研究より—

厚生労働省特定疾患対策研究事業 進行性腎障害に関する調査研究・主任研究者
堺 秀人 東海大学医学部腎代謝内科

社団法人日本腎臓学会・前理事長
黒川 清 東海大学総合医学研究所長

難治性ネフローゼ症候群分科会・分担研究者
斉藤 喬雄 福岡大学医学部第4内科

難治性ネフローゼ症候群分科会・研究協力者
椎木 英夫 奈良県立医科大学第1内科
西 慎一 新潟大学医学部附属病院血液浄化療法部
御手洗哲也 埼玉医科大学総合医療センター第4内科
横山 仁 金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部
吉村吾志夫 昭和大学藤が丘病院腎臓内科
頼岡 徳在 広島大学医学部第2内科

はじめに

ネフローゼ症候群は著しい蛋白尿による低蛋白血症の結果、浮腫が出現する代表的な腎疾患群である。このなかで、微小変化型ネフローゼ症候群といわれる病態については、副腎皮質ステロイドやその他の免疫抑制薬によりほとんどの場合尿蛋白が消失して寛解状態になる。しかし、一次性二次性を問わずその他の病態では、蛋白尿が軽減せず浮腫が出没して末期腎不全に至る場合が少なくない。一般にこのような病態については難治性ネフローゼ症候群と総称され、治療法開発の必要性が叫ばれてきた。

今回、厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究班では、前身の進行性腎障害調査研究班(黒川清班長)で開始された一次性難治性ネフローゼ症候群を対象とする調査研究を継続して行ってきた。その結果、なかでも頻度が高く重要と思われる膜性腎症と巣状糸球体硬化症のうち成人例に関して、本邦における実態を全国の大施設の協力による調査から明らかにした。また、集約されたエビデンスから、これらの疾患の診療指針の作成を試みた。本稿では、その概要を示すこととするが、現時点

で、これらの疾患に適した治療法については試行錯誤の段階にあることは否めず、エビデンスに足る臨床的研究もまだ不十分である。今後、多くの方々のご協力により新しいエビデンスが積み重ねられ、診療指針は改訂されるものと思われる。したがって、今回の診療指針は、今後のより確固とした治療法開発への道標として利用されることを願っている。

難治性ネフローゼ症候群とは

1827年、Brightが腎疾患の概念を提唱したが、20世紀に入ってMüllerおよびVorhard and Fahrは、そのなかで腎炎でない浮腫性腎疾患をネフローゼの概念で分類した。しかし、この概念は単一の疾患ではなく、臨床的に著しい蛋白尿の結果低蛋白血症となり浮腫をきたすような病態をすべて含むネフローゼ症候群という概念に置き換えられて、現在に至っている。特に、本邦においては本研究班の前身ともいべき厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班において厳格に定義された(表1)¹⁾。このようなネフローゼ症候群については、ステロイドやその他の免疫抑

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準
(厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班¹⁾による)

1. 蛋白尿：1日の尿蛋白は3.5g以上を持続する。
2. 低蛋白血症：血清総蛋白量は6.0g/dl以下
(低アルブミン血症とした場合は血清アルブミン量3.0g/dl以下)
3. 高脂血症：血清総コレステロール値250mg/dl以上
4. 浮腫

[注] ① 上記の尿蛋白量、低蛋白血症(低アルブミン血症)は本症候群の必須条件である。
② 高脂血症、浮腫は本症候群診断のための必須条件ではない。
③ 尿沈渣中、多数の卵円形脂肪体、重屈折脂肪体の検出は、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
(厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班²⁾による)

- ・完全寛解：蛋白尿消失、血清蛋白の改善、および他の諸症状の消失が見られるもの
- ・不完全寛解Ⅰ型：血清蛋白の正常化と臨床症状の消失が認められるが、尿蛋白が持続するもの
- ・不完全寛解Ⅱ型：臨床症状は好転するが、不完全寛解Ⅰ型に該当しないもの
- ・無効：治療に全く反応しないもの

効果判定は、尿蛋白、血清蛋白、および他の諸症状が最も改善した治療開始後の時点で実施するが、治療開始4～8週以内に行われるのが通例である。

不完全寛解Ⅰ型とⅡ型の境界は、ネフローゼ症候群調査研究班の診断基準では明確に示されていないが、1日の尿蛋白が1g以下になった場合を不完全寛解Ⅰ型とするのが一般的である。

制薬の有効性が知られるようになり、その効果判定基準も定められた(表2)²⁾が、これらの薬剤に反応せず腎不全に至るような例も多く、一般に難治性ネフローゼ症候群といわれてきた。効果判定基準が定められた際に難治性ネフローゼ症候群の定義も定められている²⁾が、明確とはいえずしばしば混乱をきたしたため、当分科会では、「種々の治療(副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の併用は必須)を施行しても、6カ月の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解Ⅰ型に至らないもの」と定義した³⁾。6カ月の治療成績が予後と密接に関係することは欧米でも広く認められているところである⁴⁻⁶⁾。ただし、実際の治療に当たっては、難治性を見極めるために6カ月間初期治療を継続することは問題なこともあり、効果判定基準で示されているような4～8週の時点で治療の再検討を図る必要があると思われる。

難治性ネフローゼ症候群の疫学・原因疾患

難治性ネフローゼ症候群の発症頻度および原因疾患について、進行性腎障害調査研究班が平成6(1994)年度に実施した全国レベルでの横断調査の結果⁷⁾をもとに述べる。この調査の対象は、平成2(1990)年度と平成6(1994)年度に入院した一次性ネフローゼ症候群の症例であり、全国主要医療機関235診療科(内科97科および小児科138科)にアンケート調査を依頼した。その結果、一次性ネフローゼ症候群患者中に難治例が占める頻度は10～12%であり、男女比は1.3～1.5で男性が若干多かった。年齢分布では、10歳未満と50歳代に出現頻度が高かった。小児難治例の原因疾患として、巣状糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、およびIgA腎症があげられるが、巣状糸球体硬化症が約半数を占めた。一方、成人例では膜性腎症、巣状糸球体硬化症、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症の順に出現頻度が高く、特に膜性腎症が約40%、巣状糸球体硬化症が約20%を占めた。

当分科会では平成9(1997)年から13(2001)年にわたり、上記のように難治性ネフローゼ症候群をきたしやすい疾患である膜性腎症および巣状糸球体硬化症の成人例について調査研究を行い、診療指針を作成した。

膜性腎症、巣状糸球体硬化症の概要

1. 膜性腎症

膜性腎症は糸球体基底膜の上皮側にびまん性に免疫複合体が沈着し、基底膜が肥厚する疾患である。これらの多くはいわゆる特発性であり、免疫複合体を形成する抗原は不明なため一次性とされる。しかし、二次性として悪性腫瘍、自己免疫疾患、B型およびC型肝炎や寄生虫病などに伴うものがあることから、腫瘍、ウイルス、細菌、微生物、自己組織の一部が抗原となりうると考えられる。さらに、慢性関節リウマチの治療に使われる金製剤やD-ペニシラミンのほか、薬剤や重金属が引き金となる場合が少なくない。

膜性腎症の頻度は、わが国における腎生検例からの調査では一次性糸球体疾患の約10%、ネフローゼ症候群の25%を占めるといわれてきた⁸⁾が、前述のように難治性成人例において占める割合はさらに高い⁷⁾。腎生検標本では、光学顕微鏡所見として糸球体毛細管壁のびまん性肥厚が特徴的な所見であるが、初期にはその変化が軽度なため

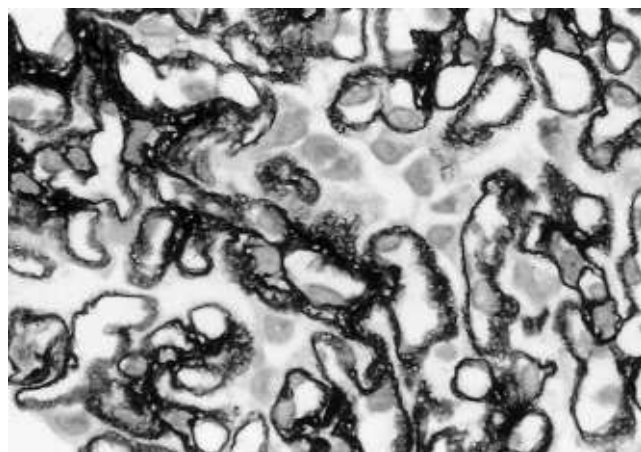


図 1 膜性腎症光顕組織像(PAM 染色)

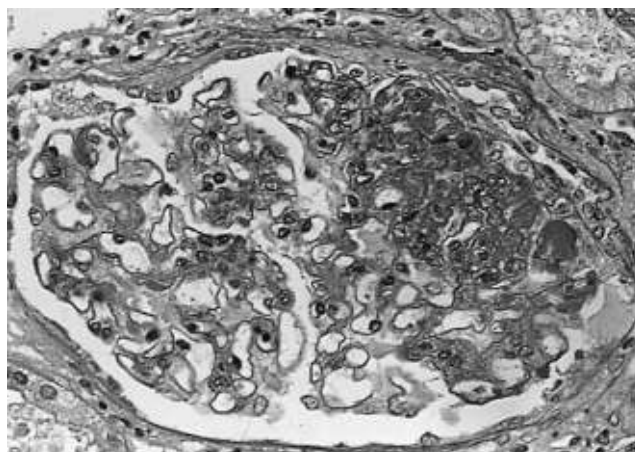


図 2 巣状糸球体硬化症光顕組織像(PAS 染色)

微小変化群との鑑別が難しい。しかし、典型的な例において PAM 染色でスパイク形成や虫喰い像が観察される(図 1)。メサンギウム増殖は通常目立たないが、ときに中等度の場合がある。免疫組織学的には、主として IgG の糸球体毛細管壁に沿ったびまん性細顆粒状沈着がみられるが、多くの場合補体成分 C1q, C3 も同様の所見を呈する。電子顕微鏡所見については、いわゆる WHO 分類にも取り上げられている Churg と Ehrenreich による I 期から IV 期までのステージ分類⁹⁾が広く知られているが、II 期における電子密度の高い糸球体基底膜上皮側の沈着物と、沈着物間の基底膜物質の肥厚は、診断の決め手となる。

臨床的にネフローゼ症候群を呈する例が多いが、発症は通常緩徐であり、検診などにより無症候性蛋白尿として発見されることもある。また、尿蛋白量の変動が大きな症例もある。尿蛋白の選択性は症例によりさまざまであるが、高いものは予後がよい。血尿は 10~20% の例で軽度認められる⁹⁾。高血圧も 10~35% で併発し、進行因子として注意を要する⁹⁾。

2. 巣状糸球体硬化症

巣状糸球体硬化症は、限られた糸球体(巣状)の一部分(分節性)に硬化が発生する疾患で、通常このような硬化は髓質近接部糸球体に見られるが、やがて腎被膜に近い糸球体に進展する。1957 年 Rich¹⁰⁾により報告されたが、特に 1970 年代以降このような特徴を有する症例が多数見出され、一つの疾患概念として認められた。診断は組織学的な基準によるため、一次性的ほかささまざまな原因による二次性的のものも含まれるが、一次性では難治性のネフローゼ症候群を呈することが多く、従来の欧米からの報告では、約半数が腎不全になるとされてきた⁹⁾。

一次性では、微小変化型ネフローゼ症候群と同様に糸球体上皮細胞の障害が発症のきっかけになると考えられる。しかし、MCNS と異なりこの上皮細胞障害は非可逆的で、ポーマン囊上皮との癒着など周囲の組織障害を巻き込んで硬化へと進展していく。したがって、診断にはこのような糸球体の分節性硬化が決め手となる(図 2)。

最近、巣状糸球体硬化症の亜型として collapsing glomerulopathy が注目されている¹¹⁾。組織所見で、糸球体上皮障害とともに毛細管壁の虚脱が目立つが、臨床的にも短時間で腎機能が悪化することが多いといわれる。

巣状糸球体硬化症は最初の報告が小児例で行われたように、若年者に多く 50 歳以上では少ないとされるが、ネフローゼ症候群全体の 5~10% を占めており、前述のように難治性に限れば成人例も少なくない⁹⁾。一次性は全身浮腫などにより急激に発症し、10g/日以上的大量の尿蛋白や高度の高脂血症を呈するが、微小変化型ネフローゼ症候群でも同様の症状がみられるため鑑別が難しい。実際に、当初ステロイドに反応し、微小変化型ネフローゼ症候群と鑑別困難な組織所見を示した後に巣状糸球体硬化症に移行する例があるといわれ、その境界については議論が多い。しかし、臨床的には、1)尿沈渣で赤血球や顆粒円柱が観察される頻度が高いこと、2)尿蛋白選択性は低下し、アルブミンだけでなくかなり分子量の大きなグロブリンも尿中に漏出する、などの特徴により、ある程度鑑別が可能である。

膜性腎症と巣状糸球体硬化症の予後予測因子

平成 6(1994)年に実施したアンケート調査において示された症例のなかから、昭和 50(1975)年から平成 5(1993)年

表 3 対象症例

	膜性腎症	巣状糸球体硬化症
症例数 総数	1,008	278
男性	626	184
女性	382	94
初診時の年齢	13~87 歳 (50.7±13.2 歳)	12~94 歳 (38.0±17.2 歳)
観察期間	1~285 カ月 (79.3±58.3 カ月)	1~274 カ月 (74.8±60.6 カ月)

の間に発症したネフローゼ症候群を呈する膜性腎症と巣状糸球体硬化症成人例を対象とした。平成9(1997)年、これらの症例に関して全国主要医療施設の85診療科へ再度アンケート調査を実施し、平成13(2001)年まで可能な限り追跡調査を行い、それらをもとに予後予測因子を検討した。

1. 対象と方法

平成9年のアンケート調査と平成13年までの追跡調査により、対象となった症例は、膜性腎症1,008例、巣状糸球体硬化症278例で、簡単なプロフィールを表3に示す。

アンケート調査の内容は、初診時の臨床所見、すなわち、性別、年齢、高血圧(140/90 mmHg以上)の有無、1日尿蛋白量、顕微鏡的血尿(赤血球5/hpf以上)の有無、血液尿素窒素値(BUN)、血清クレアチニン値(Scr)、クレアチニン・クリアランス値(Ccr)、血清総コレステロール値(TC)であり、併せて腎生検所見および治療内容、治療後の上記の臨床所見の記載を求めた。

以上のアンケートに記載された内容をもとに、初診時の臨床所見、腎生検所見、治療方法や効果と最終観察時の転帰を以下に述べるように比較検討した。

なお、腎生検所見については、糸球体の全節性硬化と分節性硬化の出現頻度、間質病変の程度、血管病変の有無を取り上げた。

予後の指標である腎機能については、Scr 1.5 mg/dl 未満あるいはCcr 70 ml/min 以上を正常として扱い、Scr 1.5 mg/dl 以上 3.5 mg/dl 未満あるいはCcr 30 ml/min 以上 70 ml/min 未満を腎機能障害、Scr 3.5 mg/dl 以上あるいはCcr 30 ml/min 未満を腎不全とした。腎不全に至らないものを腎生存(腎機能保持)状態と定義した。平成9年のアンケート調査と平成13年までの追跡調査で、各施設より報告された初診から最終観察時までの期間および最終観察時の腎機能などにより、Kaplan-Meier法にて腎生存率を、Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析によ

表 4 最終観察時の臨床像

	膜性腎症	巣状糸球体硬化症
症例数	1,008 例 (100%)	278 例 (100%)
腎機能		
正常	802 (79.6)	171 (61.5)
腎機能障害	120 (11.9)	44 (15.8)
腎不全	34 (3.4)	14 (5.1)
透析導入	52 (5.1)	49 (17.6)
ネフローゼ症候群の治療効果		
完全寛解	405 (40.2)	95 (34.2)
不完全寛解 I型	249 (24.7)	49 (17.6)
不完全寛解 II型	181 (17.9)	60 (21.6)
無効	173 (17.2)	74 (26.6)

正常：Scr < 1.5 mg/dl または Ccr ≥ 70 ml/min

腎機能障害：1.5 ≤ Scr < 3.5 mg/dl または 30 ≤ Ccr < 70 ml/min

腎不全：Scr ≥ 3.5 mg/dl または Ccr < 30 ml/min

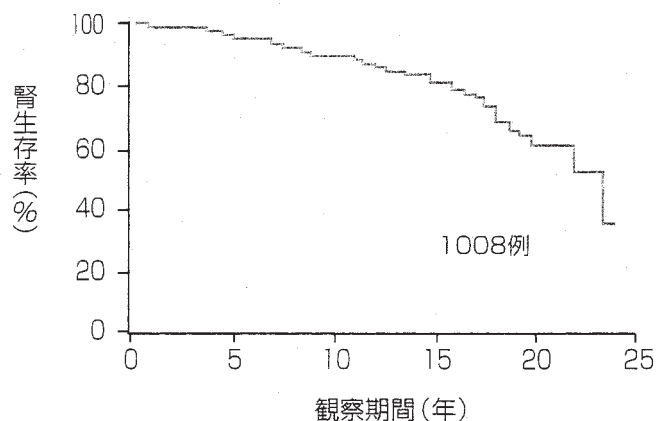


図 3 ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の予後

る相対危険度などの算出にて危険因子を、それぞれ明らかにした。最終観察時の臨床像の概略は表4に示す。

2. 膜性腎症の予後予測因子

最終観察時での腎生存率は10年で89%、15年で80%であり、短期から中期予後は欧米の報告¹²⁾に比して良好であるという従来のわが国での報告^{13,14)}を裏付けるものであったが、20年腎生存率は59%に低下していた(図3)。20年以上を経過した対象症例が14例にのぼっており、統計上この数値には十分な信頼性が認められる。したがって、わが国における膜性腎症の長期予後も必ずしも良好とはいえないように思われるが、膜性腎症の発症が高齢者に多く、次に述べるように高齢が危険因子となっている事実も考慮する必要がある。

腎不全に至る危険因子についての多変量解析(表5)では、初診時の臨床所見として、男性、60歳以上、BUN高

表 5 膜性腎症における腎不全危険因子の多変量解析

因子	相対危険度	(95%信頼区間)	有意水準
初診時臨床所見			
性別(男性)	1.89	(1.13~3.15)	0.016
年齢(60歳以上)	1.98	(1.20~3.28)	0.008
1日蛋白量(10g以上)	0.93	(0.55~1.57)	0.792
顕微鏡的血尿	1.41	(0.90~2.20)	0.137
高血圧	1.56	(0.99~2.47)	0.055
BUN	2.39	(1.50~3.80)	0.0002
Scr(1.5 mg/dl 以上)	2.38	(1.43~3.97)	0.0009
TC	1.17	(0.64~2.16)	0.609
腎生検所見			
全節性硬化(20%以上)	1.06	(0.50~2.26)	0.876
分節性硬化(20%以上)	2.42	(1.07~5.44)	0.033
間質病変(20%以上)	4.33	(2.22~8.44)	<0.0001
血管病変	1.37	(0.75~2.49)	0.305

値、および Scr 高値(1.5 mg/dl 以上)が腎不全に対する有意の危険因子であった。腎生検所見としては、糸球体数の 20%以上に分節性硬化を認めること、および標本の 20%以上に間質病変を認めることが、腎不全に対する有意の危険因子であった。以上の成績は欧米から出されているさまざまな報告と同様であった¹⁵⁻¹⁷⁾。

3. 巣状糸球体硬化症の予後予測因子

腎生存率は、5年で85.3%、10年で70.9%、15年で60.9%、20年で43.5%とほぼ直線的に低下しており、膜性腎症より不良であった(図4)。

腎不全に至る危険因子についての多変量解析(表6)では、Scr 高値(1.5 mg/dl 以上)が臨床所見での唯一の危険因子であった。腎生検所見では、尿細管間質病変の重症度だけが危険因子であった。したがって、巣状糸球体硬化症について現時点の調査での有意な危険因子は明らかでなく、予後予測の困難さを再認識させられた。

膜性腎症と巣状糸球体硬化症の治療

1. 治療反応性と予後

全国アンケート調査では、治療反応性と予後との間に密接な関係があることが明らかにされた。すなわち、両疾患ともに不完全寛解II型と無効例の予後は、完全寛解と不完全寛解I型例に比して有意に不良である(図5)。このことは、治療に抵抗し、尿蛋白が著しく減少しないような難治例の予後が不良であることを意味し、寛解導入を目標とした何らかの積極的治療が重要であることを示している。

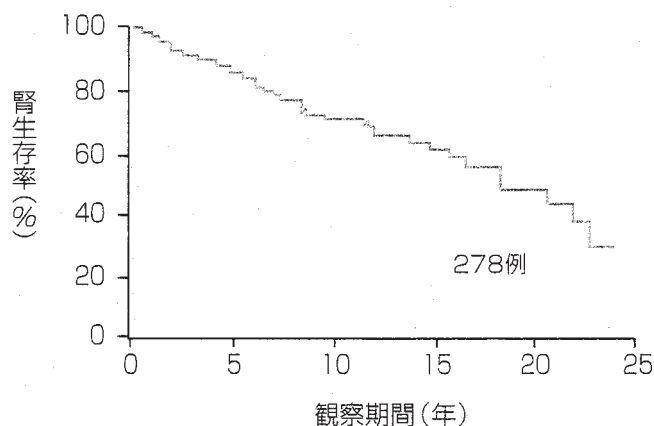


図 4 ネフローゼ症候群を呈する巣状糸球体硬化症の予後

表 6 巣状糸球体硬化症における腎不全危険因子の多変量解析

因子	相対危険度	(95%信頼区間)	有意水準
初診時臨床所見			
性別(男性)	1.33	(0.73~2.43)	0.351
年齢(60歳以上)	1.23	(0.50~3.01)	0.662
1日蛋白量(10g以上)	0.75	(0.37~1.48)	0.285
顕微鏡的血尿	1.20	(0.69~2.08)	0.525
高血圧	1.12	(0.64~1.98)	0.692
BUN	0.72	(0.39~1.35)	0.309
Scr(1.5 mg/dl 以上)	2.80	(1.49~5.26)	0.001
TC	0.73	(0.37~1.43)	0.355
腎生検所見			
全節性硬化(20%以上)	1.03	(0.49~2.14)	0.944
分節性硬化(20%以上)	1.93	(0.96~3.90)	0.066
間質病変(20%以上)	10.0	(2.56~39.7)	0.001
血管病変	0.69	(0.35~1.38)	0.298

2. 膜性腎症の治療

全国アンケート調査においては、さまざまな治療法が記されていたが、統計学的な処理が可能である副腎皮質ステロイド療法(ST)群、シクロホスファミド併用(ST+CPM)群、ステロイドや免疫抑制薬非使用群(非使用群)の3群に分類し予後との関係を検討した。その結果、副腎皮質ステロイド治療を含むST群、ST+CPM群のそれぞれは、非使用群に比して有意に予後が良好であることが判明した(図6)。一方、非使用群の182例中64例(35.2%)が経過中に完全寛解に至った。非使用群の経過を自然経過とみなすことはできないが、膜性腎症では自然寛解例がかなりあることを示す従来の報告^{12,15)}と同様の結果と考えられる。

欧米の検討では、いくつかの無作為対象試験の結果や自然寛解例の存在を根拠に、副腎皮質ステロイド単独療法は

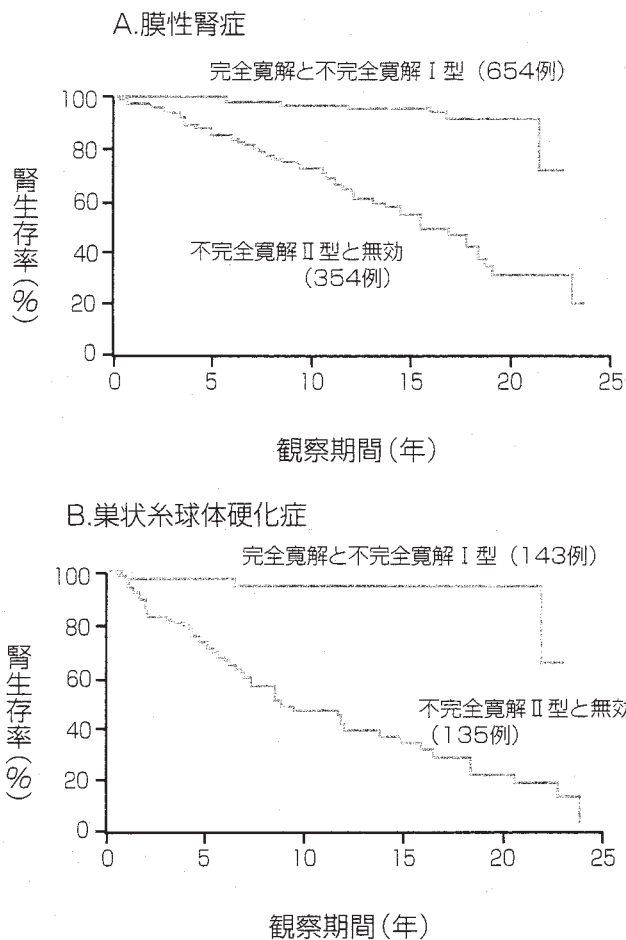


図5 ネフローゼ症候群の転帰からみた腎機能の予後
膜性腎症、巣状糸球体硬化症のいずれにおいても、完全寛解や不完全寛解Ⅰ型に至った症例の予後は、不完全寛解Ⅱ型や治療無効の症例の予後より有意に良好である。
($p < 0.0001$)

寛解導入に有効とはいえないとの結論が示されている^{15,18,19)}。しかし、これらの試験では、副腎皮質ステロイド群でその投与前から対照群より腎機能低下や尿蛋白増加が明らかであったり、対照群における予後に大きな差が見られるなどの問題点があることも指摘されている²⁰⁾。これに対して、わが国では一般的に副腎皮質ステロイドが膜性腎症に対する第一選択薬に用いられており、前述のごとく欧米例に比してわが国の症例の予後は良好である^{13,14)}。今回の調査研究でも、ST群の予後が、自然寛解例を多く含むと思われる非使用群のそれより、有意に良好であった点を考慮すると、副腎皮質ステロイド単独療法が寛解導入に無効であるとの結論は早計である。

免疫抑制薬のうち、アルキル化薬であるクロラムブチルと副腎皮質ステロイドの有効性を示す無作為対象試験が欧米ではいくつか見られるが、わが国においては、クロラム

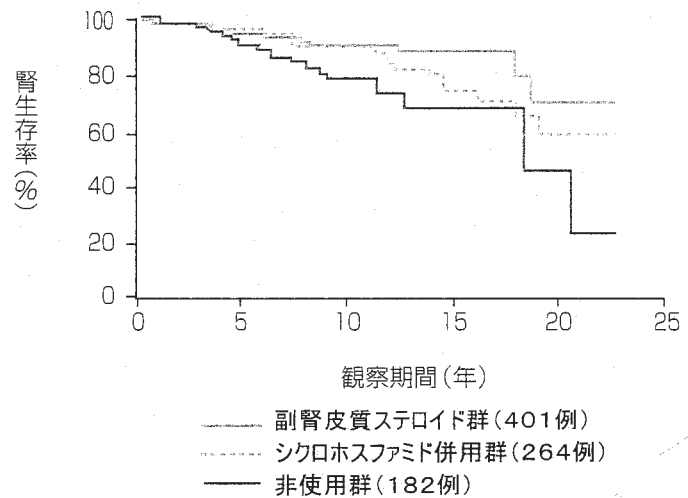


図6 治療法別からみた膜性腎症例の腎生存曲線
副腎皮質ステロイド群、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド併用群と、非使用群の間にはそれぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$ で有意差が認められる。

ブチルは未発売であるので治療薬の対象とはなり得ない。これに対して、わが国においても使用可能なシクロホスファミドと副腎皮質ステロイドの併用については、従来小規模試験などで有効性が報告されてきたが、最近、大規模無作為対象試験でクロラムブチルと副腎皮質ホルモン併用と同等の有効性を示している報告もある²¹⁾。今回の全国アンケート調査での長期予後に関してST群とST+CPM群の間に差が見られなかったとはいえ、シクロホスファミド併用の有効性についても考えるべきである。ただし、これらの薬剤が有する多くの副作用については十分な注意を払う必要がある。

一方、シクロスポリンについては今回の調査で十分な症例が得られなかったが、現在その使用頻度は増加しつつあり、その有効性を示す無作為対象試験も認められる²²⁾。また、ミコフェノール酸モフェチルについても、欧米でその有効性が指摘されている²³⁾。わが国において本症に関するミコフェノール酸モフェチルの保険適用はないが、類似の代謝拮抗薬と考えられるミゾリビンに関してネフローゼ症候群における有効性が検討されている²⁴⁾。これらの薬剤については、有効性のエビデンスを明確にするために、今後さらに詳細な臨床試験が必要であろう。

なお、膜性腎症例が寛解に到達するのに2~3年は必要であるという報告もみられる^{12,15)}。これらの点から、副腎皮質ステロイド療法を主療法として免疫抑制薬を積極的に併用し、2~3年間は何らかの治療を継続することが現時点での最善策と思われる。

表 7 膜性腎症の治療指針

1. 副腎皮質ステロイドの投与法は、プレドニゾロン 40 mg/日を 4~8 週投与し、4~8 週毎に 10 mg/日ずつ漸減する。
2. ステロイド抵抗例(プレドニゾロン 40 mg/日を 4~8 週投与しても完全寛解や不完全寛解 I 型に至らない例)には、免疫抑制薬(シクロホスファミド 50~100 mg/日を 8~12 週、シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kg/日を 3~6 カ月、ミゾリビン 150 mg/日を 3~6 カ月など)を追加する。
3. 必要に応じ、蛋白尿減少効果と血栓症予防を期待して抗凝固薬や抗血小板薬を併用する。
4. 高血圧を呈する症例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用を考慮する。

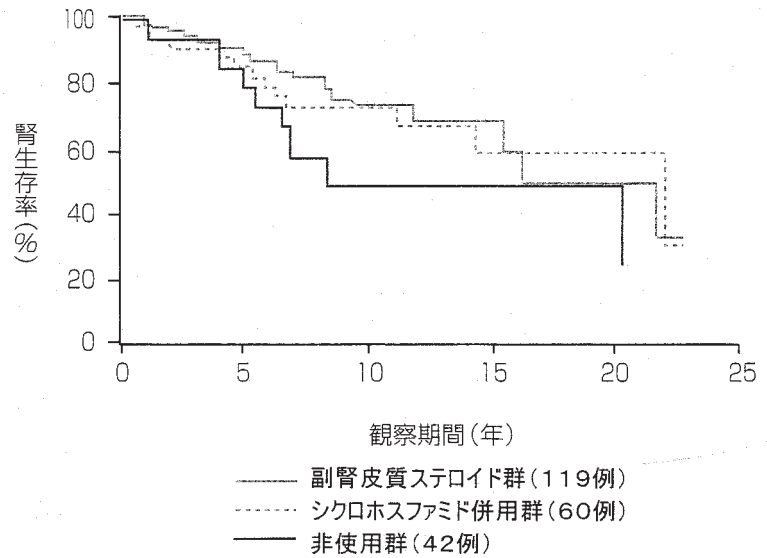


図 7 治療法別からみた巣状糸球体硬化症例の腎生存曲線
副腎皮質ステロイド群、副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド併用群および非使用群の間には有意差は認められない。

抗凝固薬や抗血小板薬の効果については、現時点で十分なエビデンスが得られているとは言い難い。しかし、膜性腎症においては動静脈血栓症の併発が知られており、凝固機序や血小板の作用が腎障害の進展に影響を及ぼす可能性も高いので、その使用について考慮を払う必要がある²⁵⁾。

高血圧については、今回の全国調査における多変量解析では予後に対する危険因子として明確な有意性を示すには至らなかったが、その傾向は明らかであり、多くの研究でも危険因子として位置づけられている^{5,17)}。したがって、高血圧を有する場合その治療は必須と思われる。今までの報告では、ACE 阻害薬の有効性をあげているものが多いが²⁶⁾、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬においても同様の効果があるものと思われる。なお、ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬については、各種腎疾患で腎保護作用に関する報告が見られるので、今後、膜性腎症においてもその検討が必要であろう。

以上のような点から、進行性腎障害に関する調査研究班は、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の初期治療の基本を表 7 のように考える。

3. 巣状糸球体硬化症の治療

全国アンケート調査において、膜性腎症の場合と同様、ST 群、ST+CPM 群、これらの薬剤の非使用群の 3 群に分類し予後との関係を検討したが、ST 群や ST+CPM 併用群の予後が非使用群に比して良好な傾向を示したものの、統計学的に有意ではなかった(図 7)。その理由として、対象症例数が 278 例と、膜性腎症に比較してかなり少

ないことがあげられる。しかし、すでに記したように、何らかの治療で完全寛解や不完全寛解 I 型に至った例の予後は極めて良好であり、積極的な治療が必要であることは明らかである(図 5)。副腎皮質ステロイド療法については、明確なエビデンスは示されないものの最低でも 6 カ月間の投与が推奨されている^{5,6)}。特に、初期症状が著しい場合、ステロイドパルス療法も考慮すべき治療法となろう²⁷⁾。わが国で行われている方法としては、メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日を 3 日間ゆっくり静注、2~3 週の間隔で必要に応じ 3 回まで実施されるが、保険適用との関係に留意する必要がある。また、副腎皮質ステロイドに抵抗性の場合の併用免疫抑制薬については、シクロホスファミドの有効性を明確に示す無作為対象試験がなく、強く推奨するには至らないが、現時点でのさまざまな報告からは第一の選択にあげざるを得ない。一方、今回の全国アンケート調査では、症例数が少なく検討の対象にはできなかったものの、シクロスポリン併用療法が良好との報告が無作為対象試験においても示されており注目に値する^{28,29)}。この点から、副腎皮質ステロイドとシクロスポリンの併用は今後の重要な検討課題と思われる。また、欧米では、膜性腎症の場合と同様、ミコフェノール酸モフェチルの有効性が指摘されている⁶⁾が、わが国の現状ではミゾリビンについて考慮する必要がある。

抗凝固療法や降圧療法についても、前述の膜性腎症の場合と同様にその有効性が考えられる。さらに高脂血症が糸球体硬化に及ぼす影響が論じられており、著しい高脂血症

表 8 巣状糸球体硬化症の治療指針

に対しては LDL アフェレシスの有効性が報告されている³⁰⁾。特に、シクロスポリンの効果は高脂血症により妨げられるとの研究があり²⁹⁾、シクロスポリン投与時に高脂血症の影響を除くためにも LDL アフェレシスは注目すべき療法である。

以上の点から、進行性腎障害に関する調査研究班は、ネフローゼ症候群を呈する巣状糸球体硬化症の初期治療の基本を表 8 のように考える。詳細な点を除けば、膜性腎症の場合と共通点は少なくない。

合併症と死因

全国アンケート調査において最終観察時までの死亡した症例は、膜性腎症 1,008 例中 33 例(3.3%)、巣状糸球体硬化症 278 例中 10 例(3.6%)であり、その死因を表 9 および表 10 に示した。また、経過観察中の合併症については、表 11 および表 12 に示した。少数例の合併症については偶発的なものも考えられるが、参考としてすべて記すこととした。薬剤性合併症の多くは長期の副腎皮質ステロイド療法によるものと思われる。一方、膜性腎症における悪性腫瘍の併発は 3.4%にとどまっており、両者の関連性を指摘する従来の報告³¹⁾より少ないように思われる。しかし、今回の調査は一次性に限ったため、悪性腫瘍が先行する症例については、各施設で二次性として報告の対象から除外したとも考えられる。また、免疫抑制薬が悪性腫瘍の発症を促す恐れが指摘されているが、膜性腎症では悪性腫瘍例 34 例のうち免疫抑制薬使用例が 14 例、巣状糸球体硬化症

表 9 膜性腎症の死因

死因	例数/全症例 1,008 例に対する %	腎死後の死亡数
悪性腫瘍	12/1.2 %	
消化器癌	4(1)	0
白血病	2(2)	0
肺癌	2(1)	1
胃癌	1(0)	1
悪性黒色腫	1(0)	0
悪性リンパ腫	1(1)	0
多発性骨髄腫	1(0)	0
感染症	9/0.9 %	
肺炎	8	3
腸腰筋膿瘍	1	0
血管疾患	5/0.5 %	
脳梗塞	2	1
脳出血	1	0
心筋梗塞	1	0
総腸骨大動脈瘤破裂	1	0
心不全	3/0.3 %	0
突然死	2/0.2 %	0
不整脈	1/0.1 %	0
肺気腫	1/0.1 %	0

() : 免疫抑制薬投与例

表 10 巣状糸球体硬化症の死因

死因	例数/全症例 278 例に対する %	腎死後の死亡数
悪性腫瘍	4/1.4 %	
甲状腺癌	1(1)	0
食道癌	1(0)	0
肺癌	1(0)	1
不明	1(0)	0
感染症	3/0.7 %	
肺炎	2	2
敗血症	1	1
腹部大動脈瘤破裂	1/0.4 %	0
心不全	1/0.4 %	1
突然死	1/0.4 %	0

() : 免疫抑制薬投与例

では 4 例のうち 1 例であり、今回の報告だけでは判断できない。

おわりに

難治性ネフローゼ症候群の治療法確立の第一歩として、全国アンケート調査をもとに一次性の膜性腎症と巣状糸球体腎症の予後の実態を明らかにすることができた。世界的

表 11 膜性腎症の合併症

合併症	例数/全症例 1,008 例に 対する %	合併症	例数/全症例 1,008 例に 対する %
薬剤性	61/6.1 %	悪性腫瘍	34/3.4 %
ステロイド糖尿病	31	胃癌	10(4)
白血球減少	5	肺癌	6(2)
胃潰瘍	3	大腸癌	4(1)
肝障害	3	肝癌	2(1)
食思不振	3	卵巣癌	2(1)
高血圧	2	白血病	2(2)
緑内障	2	膵癌	1(1)
ステロイド精神病	2	胆管癌	1(0)
大腿骨頭壊死	2	膀胱癌	1(1)
汎血球減少	1	腎癌	1(0)
溶血性貧血	1	心臓腫瘍	1(0)
間質性肺炎	1	悪性リンパ腫	1(1)
十二指腸潰瘍	1	多発性骨髄腫	1(0)
出血性膀胱炎	1	悪性黒色腫	1(0)
皮疹	1	血管疾患	11/1.1 %
咳嗽	1	脳梗塞	5
詳細不明	1	脳出血	2
感染症	19/1.9 %	心筋梗塞	2
肺炎	13	左腎動脈血栓症	1
肺結核	2	総腸骨動脈瘤破裂	1
B型肝炎	2	その他	23/2.3 %
帯状疱疹	1		
腸腰筋膿瘍	1		

() : 免疫抑制薬投与例

表 12 巣状糸球体硬化症の合併症

合併症	例数/全症例 278 例に 対する %	合併症	例数/全症例 278 例に 対する %
薬剤性	8/2.9 %	感染症	5/1.8 %
肝障害	2	肺炎	2
ステロイド糖尿病	2	肺結核	1
無精子症	1	敗血症	1
白血球減少	1	B型肝炎	1
ステロイド精神病	1	腹部大動脈破裂	1/0.4 %
大腿骨頭壊死	1	心不全	1/0.4 %
悪性腫瘍	4/1.4 %	下腿静脈血栓症	1/0.4 %
甲状腺癌	1(1)	慢性膵炎	1/0.4 %
食道癌	1(0)	甲状腺機能低下症	1/0.4 %
肺癌	1(0)	オリブ橋小脳萎縮症	1/0.4 %
不明	1(0)		

() : 免疫抑制薬投与例

にみても、このような多数の症例からの解析はなく、その点では意義深い結果と考えられる。しかし、この結果だけでこれらの疾患に対する治療法は確立できないし、文献による考察を加えても不十分なことは明白である。その理由として、疾患の性質上厳格な無作為対象試験が難しいこと、薬剤そのものがまだ開発途上にあることなどがあげられる。実際、有効と思われる薬剤も、臨床研究の多くは小規模でレベルの高いものではないため、十分なエビデンスを得るには至っていない。ただ、難治性ネフローゼ症候群が存在する限り、現時点で可能な診療方針を示すのがわれわれの責務と考える。今後も、この調査研究が継続されることとなったが、新たな免疫抑制薬の登場により治療法の選択肢が増え、難治例が減少することが大いに期待できるため、今回の方針を踏まえて、さらに明確な方針が打ち出せるように努力したいと考える。

なお、本研究の分担は研究経過中に土肥和紘より斉藤香雄に引き継がれた。最後に、本研究にご協力いただいた施設に深謝し、施設名を付表に記します。

文 献

1. 上田 泰. 総括研究報告. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和48年度研究業績, 1974: 7-9.
2. 東條静夫. 治療・予後分科会まとめ. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和49年度研究業績, 1975: 88-9.
3. 土肥和紘. 難治性ネフローゼの総括. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成10年度研究業績, 1999: 55-65.
4. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901-7.
5. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int (Suppl)* 1999; 70: S26-32.
6. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 309-17.
7. 椎木英夫, 西野俊彦, 西本和央, 土肥和紘. 難治性ネフローゼ症候群の概念とその特徴. *腎と透析* 1996; 40: 21-4.
8. 鈴木 亨, 下条文武, 荒川正昭. 膜性腎症. 酒井 紀(監), *腎臓病学の診断アプローチ*, 日本腎臓学会, 1995: 18-9.
9. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Diffuse membranous glomerulonephritis. In: Churg J, Bernstein J, Glassock RJ(eds) *Renal disease: Classification and atlas of glomerular diseases*. 2nd ed. New York, Tokyo: Igaku-

- Shoin, 1995 : 67-83.
10. Rich AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1957 ; 100 : 173-86.
 11. Detwiler RK, Falk RJ, Hogan SL, Jennette JC. Collapsing glomerulopathy : a clinically and pathologically distinct variant of focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 1416-24.
 12. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 862-75.
 13. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 64-9.
 14. Research group on progressive chronic renal disease. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 1999 ; 82 : 205-13.
 15. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-9.
 16. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 428-34.
 17. Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 1-11.
 18. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy : Evidence-based recommendation. *Kidney Int (Suppl)* 1999 ; 70 : S47-55.
 19. Geddes CC, Cattran DC. The treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 299-308.
 20. 今井裕一, 大谷 浩, 涌井秀樹. 膜性腎症の治療戦略. 副腎皮質ステロイド薬について. *腎と透析* 2001 ; 50 : 151-7.
 21. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M, Bellazzi R. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-50.
 22. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy : a randomized trial. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1484-90.
 23. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 250-6.
 24. Yoshioka K, Ohashi Y, Sakai T, Ito H, Yoshikawa N, Nakamura H, Tanizawa T, Wada H, Maki S. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children with frequently relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 317-24.
 25. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 578-85.
 26. Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P, Lang P, Lagrue G, Weil B. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy : a prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 25-9.
 27. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 618-25.
 28. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-6.
 29. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 56-63.
 30. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Takemura T, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Tsubakihara Y. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001 ; 89 : 408-15.
 31. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 5-10.

付 表

旭川医科大学	第1内科	昭和大学藤が丘病院	腎臓内科
市立札幌病院	腎臓内科	北里大学	腎臓内科
札幌医科大学	第2内科	相模原協同病院	腎臓内科
弘前大学	第2内科	横浜市立大学	第2内科
明和会中通総合病院	内科, 循環器科	横須賀市立市民病院	循環器科
秋田県成人病医療センター	消化器科	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	一般内科
市立秋田総合病院	第4内科	東海大学	腎代謝内科
秋田大学	第3内科	静岡済生会総合病院	腎臓内科
平鹿総合病院	第2内科	浜松医科大学	第1内科
仙北組合総合病院	内科	増子記念病院	内科
花園病院	泌尿器科	名古屋第一赤十字病院	内科
大曲中通病院	内科	名古屋共立病院	内科
本荘第一病院	内科	中部労災病院	腎臓内科
由利組合総合病院	内科	名古屋大学大幸医療センター	内科
山本組合総合病院	内科	名古屋大学	第3内科
能代医師会病院	内科	名古屋第二赤十字病院	腎臓内科
湖東病院	内科	藤田保健衛生大学	腎臓内科
山形市立病院済生館	内科	愛北病院	内科
鶴岡協立病院	内科	春日井市民病院	内科
本間病院	内科	稲沢市民病院	内科
東北大学	腎・高血圧・内分泌科	海南病院	内科
東白川中央病院	外科	岐阜県立多治見病院	腎臓内科
信楽園病院	内科	中津川市民病院	腎臓内科
新潟大学	第2内科	三重大学	第1内科
富山医科大学	第2内科	大阪市立大学	第2内科
富山県立中央病院	内科	大阪府立病院	腎臓内科
高岡市民病院	内科	大阪大学	腎臓内科
金沢医科大学	腎臓内科	関西医科大学	第2内科
金沢大学	第1内科	近畿大学	第3内科
国立金沢病院	内科	京都大学	第3内科
信州大学	第2内科	奈良県立医科大学	第1内科
筑波大学	腎臓内科	和歌山県立医科大学	第3内科
水戸済生会総合病院	腎臓内科	兵庫医科大学	第5内科, 人工透析部
獨協医科大学	循環器内科	鳥取大学	第2内科
自治医科大学	腎臓内科	岡山大学	第3内科
群馬大学	第3内科	川崎医科大学	腎臓内科
埼玉医科大学総合医療センター	第4内科	重井医学研究所病院	内科
防衛医科大学	第2内科	広島大学	第2内科
国立佐倉病院	内科	香川医科大学	第2内科
虎の門病院	腎センター	高知医科大学	第2内科
東京慈恵会医科大学	腎臓・高血圧内科	松山赤十字病院	腎臓内科
順天堂大学	腎臓内科	産業医科大学	第2内科
東京大学	腎臓・内分泌科	九州大学	第2内科
東京医科歯科大学	第2内科	福岡大学	腎臓内科
関東逓信病院	腎臓内科	久留米大学	第3内科
昭和大学	腎臓内科	長崎大学	第2内科
慶應義塾大学	内科	熊本大学	第3内科
東京女子医科大学	第4内科	熊本中央病院	腎臓科
帝京大学	内科	大分医科大学	第2内科
日本大学	第2内科	宮崎医科大学	第1内科
杏林大学	第1内科	鹿児島大学	第2内科
虎の門病院分院	腎センター	沖縄県立那覇病院	内科
聖マリアンナ医科大学	第1内科	琉球大学	第3内科