

特集：難治性ネフローゼ症候群

難治性ネフローゼ症候群研究の足跡

斉藤 喬雄

はじめに

近代腎臓病学において、Bright が記した変性を特徴とする腎疾患の概念を、Müller および Volhard と Fahr はネフローゼという独立した分類として表わした。ネフローゼは当初、尿細管の変性による疾患とされたが、その後の生理学や病理学研究の結果、糸球体からの大量の尿蛋白漏出が主因であることが明らかになった。1950年代になって、糸球体障害の機序が異なっているにもかかわらず、このような高度の蛋白尿により低蛋白血症をきたして浮腫を呈する病態は、臨床的にネフローゼ症候群と呼ばれるようになった。ネフローゼ症候群は、当時治療が困難な疾患と考えられたが、1960年代に腎疾患における免疫学的機序が提唱され、免疫抑制薬が試みられるようになると新しい展開を遂げることになる。すなわち、ステロイド治療が有効な症例が明らかになったことである。一方、治療に反応しない症例をわが国では難治性ネフローゼ症候群と呼び、今日までさまざまな対策が検討されてきた。本稿ではその研究の足跡を簡単に記すこととする。

わが国におけるネフローゼ症候群の診断基準と効果判定

わが国でも1960年以降ネフローゼ症候群にステロイドが使われ、その効果が知られるようになった。しかし、その使用に関して一致した見解は得られなかったといわれる。そのなかで、ネフローゼ症候群およびその治療の明確化を図るために、1963年に上田泰東京慈恵会医科大学教授が代表となって、日本腎臓学会の協力のもとに成人ネフローゼ症候群治療研究会が作られ、5年間のステロイド療

法による治験が行われた。この研究会の重要な点は、成人に限定されているが、ネフローゼ症候群の診断基準およびステロイドによる効果判定基準が作成されたことである¹⁾。この研究会における実績は、1973年に発足した厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班(上田泰班長)に引き継がれ、診断基準や効果判定は小児用も加えられて改定された(表1, 2)。その内容は、欧米に先駆けてネフローゼ症候群を明確に定義した画期的なものであり、わが国においてネフローゼ症候群の臨床研究を進めるうえで、重要な尺度となっている^{2,3)}。

効果判定は、6カ月以内における近接効果と2年以上の遠隔成績で行われ、完全寛解と無効の間は、不完全寛解I型およびII型の2段階に分けられた。この点がわが国独自のものであり、難治性ネフローゼ症候群を規定するうえでも重要なポイントとなった。ただし、不完全寛解I型については、成人ネフローゼ症候群治療研究会で1日尿蛋白1g以下と明記されていたが¹⁾、ネフローゼ症候群調査研究班では「臨床諸症状の消失をみるも、尿蛋白のみ存続するもの」とされ(表2)³⁾、尿蛋白量は示されなかった。

難治性ネフローゼ症候群の定義

ネフローゼ症候群調査研究班の治療・予後分科会では、難治性ネフローゼ症候群とステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の定義が定められた(表3)³⁾。難治性ネフローゼ症候群は英文では refractory nephrotic syndrome と訳されるが、海外の論文でこの用語が使用されることはほとんどない。たぶん、明確な定義づけが難しいためと思われるが、わが国の当初の定義もきわめて漠然としたものであった。しかしわが国において、難治性ネフローゼ症候群は治療抵抗性のネフローゼ症候群を示す用語として広く用いられるようになった。厚生省あるいは厚生労働省特定疾患調査研究としてネフローゼ症候群調査研究班の後身ともいうべき進行性

表 1 ネフローゼ症候群の診断基準(1973 年)

<p>●成人</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尿蛋白量：1 日 3.5 g 以上 2. 血清総蛋白：6.0 g/dL 以下 血清アルブミン：3.0 g/dL 以下 3. 浮腫 4. 血清総コレステロール：250 mg/dL 以上 <p>上記の 1, 2 はネフローゼ症候群診断の必須条件だが、3, 4 は必須条件ではない。 尿沈渣中多数の卵円形脂肪体、重屈折脂肪体の検出は診断の参考となる。</p>
<p>●小児</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 尿蛋白量：3.5 g/日または 0.1 g/kg/日以上、または早朝起床時第一尿で 300 mg/dL 以上が持続する。 2. 血清総蛋白：学童、幼児 6.0 g/dL 以下、乳児 5.5 g/dL 以下 血清アルブミン：学童、幼児 3.0 g/dL 以下、乳児 2.5 g/dL 以下 3. 浮腫 4. 血清総コレステロール：学童 250 mg/dL 以上、幼児 220 mg/dL 以上、乳児 200 mg/dL 以上 <p>上記の 1, 2 はネフローゼ症候群診断の必須条件。 3, 4 は必須条件ではないが、これを認めれば診断はより確実。 蛋白尿の持続とは 3~5 日以上をいう。</p>

(文献 2 より引用)

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準(1974 年)

<ul style="list-style-type: none"> ・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みられるもの ・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、尿蛋白が存続するもの ・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 <p>当初のネフローゼ症候群調査研究班²⁾治療効果判定では、近接効果として、治療開始後、尿蛋白、血清蛋白、および他の諸症状が最もよく改善された時点で判定し、期間は 6 カ月以内とする、と記されている。しかし、これとは別に、ステロイド抵抗性の定義に関しては、効果判定は 1~2 カ月以内に行われるのが通例であると記されている。また、遠隔成績における治療成績は 2 年以上とし、上記のほかに、次の項目を加えている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・再発：完全寛解後、観察期間中に再発をみたもの ・不変：臨床諸症状、検査所見に変化がみられないもの ・増悪：不完全寛解Ⅰ型およびⅡ型において、臨床症状、検査所見に増悪のみられるもの <p>[註]完全寛解および不完全寛解Ⅰ型の判定には、ネフローゼ症候群の必須条件(高度の蛋白尿、低蛋白血症)の改善を主要な指標とする。</p> <p>不完全寛解Ⅰ型とⅡ型の境界は、この判定基準では明記されていないが、難治性ネフローゼ症候群の診療指針⁶⁾において、1 日の尿蛋白が 1 g 以下になった場合を不完全寛解Ⅰ型とするのが一般的としている。</p>

(文献 3 より引用)

腎障害調査研究班では、黒川清班長のもとで土肥和紘教授が中心となりその研究が行われるようになり、1990 年および 1994 年には全国的な症例のアンケート調査が実施された。さらに、1996 年度からの堺秀人班長の研究班では、4 つの重点的な腎疾患の一つとして難治性ネフローゼ症候群分科会が組織されたが、その際、難治性ネフローゼ症候群の定義をより明確に定めることが必要となった。当初の定

義では、二次性を含めることが考えられたが、土肥分科会長を中心とした討議では、まず、一次性腎疾患に限定することが話し合われ、次いで、どの時点で難治性と判断するか、どの程度の状態を難治性とするかが焦点となった。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の定義(表 3)にもあるように、実際の診療にあたっては、初期の治療を 1~2 カ月で見直す必要がある。しかし、治療効果については 6 カ月

表 3 難治性およびステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の定義

厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班(1974年)³⁾による定義

- ・難治性ネフローゼ症候群：諸種の治療法によるも、奏効し難いネフローゼ症候群を総称する。したがって、現段階においては、ステロイドおよびその他の薬剤療法に対する抵抗性をも含めて幅広く解釈する。
- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：ステロイド療法開始後、近接効果判定期間内に、当調査研究班が定めた治療効果判定基準の完全寛解ないし不完全寛解Ⅰ型に達しないものとする。この場合のステロイド使用量は、初期療法時に通常使用される量を意味し、判定効果は、療法開始後1~2カ月内に行われるのが通例である。

難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針(2002年)⁶⁾による定義

- ・難治性ネフローゼ症候群：種々の治療(副腎皮質ステロイド薬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。ただし、実際の治療にあたっては、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。

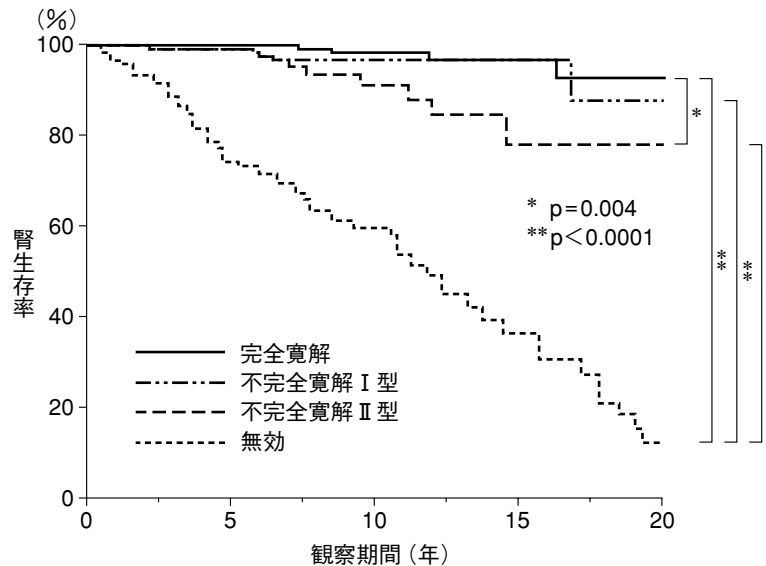


図 ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症における治療効果と長期予後の関係 (文献7より引用)

以内の近接効果判定が求められており(表2)、海外の研究でもこの時点の判定が予後と関連することが記されている^{4,5)}。また、難治性の程度は不完全寛解Ⅰ型に至らない場合とするのが妥当であると考えられたが、前述のように、当初の効果判定基準の定義では不完全寛解Ⅰ型の尿蛋白量が示されていないだったので、これを1g/日以下と定めて(表2)、新たに難治性ネフローゼ症候群の定義とすることとなった(表3)。

難治性ネフローゼ症候群の予後、治療成績

難治性ネフローゼ症候群を呈する腎疾患は、一次性に限ってもさまざまなものが考えられる。しかし、成人例を

対象とした進行性腎障害調査研究班の研究⁶⁾では、1990年および1994年の全国調査で膜性腎症が40%を、巣状糸球体硬化症が20%を占めたことから、この2疾患について治療成績や予後予測因子を検討し、診療指針を作成する試みが行われた。このため、1994年の全国調査で登録された症例をもとに、1975年以降発症した膜性腎症1,004例、巣状糸球体硬化症278例について、平成13年までの観察結果が集計された。それらは難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針⁶⁾を作成する際に併せて報告されたが、これにより、わが国におけるネフローゼ症候群を呈する膜性腎症および巣状糸球体硬化症の腎生存率が、それぞれ10年で89%と71%、20年で59%と44%であることが初めて示された。また、いずれの疾患でも完全寛解、不完全寛解Ⅰ

型に至らない難治例の予後が有意に悪化しており、難治性ネフローゼ症候群に対する有効な治療法開発の必要性が改めて認識された。特に膜性腎症では、完全寛解と不完全寛解I型の予後に有意差はないが、これらと、不完全寛解II型、無効例それぞれの間の有意差は明らかであり(図)、難治性ネフローゼ症候群を不完全寛解I型に至らないものとする定義の妥当性が裏づけられた。この結果は後方視的観察によるものであったが、世界に類をみない多数例のコホート研究であり、Kidney International誌にも掲載された⁷⁾。また、治療成績に関しては、免疫抑制薬使用例の予後が未使用例より有意に良好であり、そのなかで、ステロイド単独療法例とそれまで広く用いられてきたシクロホスファミド併用例の間には有意差がなかった。膜性腎症でステロイド単独投与が有効であるとの結果は、欧米の無作為対照試験における報告と異なるものであり、わが国においても、免疫抑制療法に関する前向き無作為対照試験の必要性が強く求められることとなった。

難治性ネフローゼ症候群治療に関する前向き対照試験

2002年度から新たに富野康日己教授による進行性腎障害に関する調査研究班が組織され、筆者は分科会長として前向き無作為対照試験に取り組むこととなった。この際、前班における成績から、シクロホスファミドの併用成績に有意差がなかった点、保険適用上使用できる薬剤が、カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンとプリン代謝拮抗薬であるミゾリビンである点から、プレドニゾロンとこれらの薬剤の併用を検討した。また、血中濃度の差が効果に影響を及ぼす可能性を追求するため、前者では1日一括投与と2分割投与を無作為に割り当てて1年間、後者では一括投与と3分割投与を無作為に割り当てて2年間それぞれ観察することとした⁸⁾。登録および観察期間を合わせて2004年から2009年まで6年にわたる長期の試験となったが、登録症例数は、煩雑な試験内容もあり当初の目標を大きく下回り、巣状糸球体硬化症についての検討は不可能であった。しかし、膜性腎症において、シクロスポリン一括投与の優位性や服用後2時間目の血中濃度の重要性を明らかにし、シクロスポリン併用の意義を示すことができた。また、ミゾリビン併用例でも、市販後調査で示されたその有効性を確認できたと思われる。これらの結果は研究班の報告で随時示してきたが⁹⁾、日本腎臓学会をはじめ、アメリカ腎臓学会やヨーロッパ腎臓学会でも発表し、

現在、英文誌への掲載を準備中である。

難治性ネフローゼ症候群における補助療法

免疫抑制療法は常に有効とは限らず、補助療法を必要とする場合が少なくないが、難治性ネフローゼ症候群を対象としてエビデンスを示した研究はほとんどないのが現状である。しかし、アンジオテンシン受容体拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬、脂質異常症改善薬、抗血小板薬などは、保険適用上可能な限り併用が望ましいとされる。特に、巣状糸球体硬化症では、わが国の研究からLDLアフェレシスが有効とされており¹⁰⁾、高コレステロール血症のみならず、さまざまな増悪因子の排除にもかかわっている可能性がある。

諸外国における難治性ネフローゼ症候群の治療

欧米においても、難治性ネフローゼ症候群の治療はステロイドと免疫抑制薬の併用が主体的に考えられているが、免疫抑制薬としてはアルキル化薬であるシクロホスファミドやわが国では未承認であるクロラムブチルが古くから使用されてきた。特に膜性腎症ではエビデンスや薬剤価格の面から、ネフローゼ症候群を呈する場合にはこれらアルキル化薬とステロイドの併用が第一選択と考えられており、ステロイド単独投与を行ってステロイド抵抗性を確認し、シクロスポリンやミゾリビンの併用を勧めるわが国の考え方と、大きな隔たりがある。アルキル化薬は白血球減少、性腺機能抑制、悪性腫瘍の発現などの重大な副作用発現の危険性があるが、欧米では効果に関するエビデンスを優先しているように思われる。

一方、カルシニューリン阻害薬についてもその有効性が認められており、筆者も参加した国際的ワークショップでシクロスポリンの使用に関する報告がなされたが¹¹⁾、血中濃度が上昇したり長期使用の際に生じる腎毒性が問題となった。この点に関して、欧米でも血中濃度測定的重要性は認識されつつあるが、服用前のトラフ値を基準にして考えられており、わが国で注目されているような、服用後1〜2時間値の重要性についてはまだ十分な関心が寄せられていない。プリン代謝拮抗薬としては、わが国では移植のみに適用が認められているミコフェノール酸モフェチルによる効果が示され、診療指針などでも取り上げられている。また、リツキシマブのような生物学的製剤についても使用が試みられてきたが、効果が明らかとは言えず、副作用や

薬剤価格の面から実用化にはほど遠いと思われる。

おわりに

難治性ネフローゼ症候群について、厚生省ネフローゼ症候群調査研究班から厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班に至る成人例での研究を中心に述べた。これまでの研究の積み重ねは、難治性ネフローゼ症候群の病態を明らかにするとともに、より効果的な治療法の開発に寄与してきた。それらを基に、現在の進行性腎障害に関する調査研究班(班長、松尾清一教授)では、今井圓裕分科会会長が中心となり、詳細な診療指針の改定が行われている。しかし、わが国だけでなく、世界的にみてもエビデンスとなる研究は十分とは言えず、診療指針の作成には経験によるコンセンサスも必要となっている。一方、医療状況の違いや治療法に対する考え方の相違から、国際的な診療指針がわが国にそのまま適用できるとは言い難い。これらの点を考慮しながら、専門医から一般市民に幅広く受け入れられる診療指針の作成を望んでやまない。

文 献

1. 酒井 紀. ネフローゼ症候群の歴史—概念の変遷とわが国の初期の臨床研究—. 腎と透析 2005 ; 59 臨時増刊 : 10-14.
2. 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.
3. 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 : 88-89.

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 : 901-907.
5. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 309-317.
6. 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 椎木英夫, 西 慎一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 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—. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-761.
7. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1400-1407.
8. 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群治療に関する多施設共同研究. 進行性腎障害に関する調査研究 平成 17~19 年度総合研究報告書(富野康日己主任研究者). 2008 : 221-240.
9. 齊藤喬雄, 岩野正之, 佐藤 博, 西 慎一, 松本紘一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在, 片岡泰文, 武曾恵理, 笹富佳江, 小河原 悟, 首藤英樹, 渡辺真穂, 上野雅代. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 進行性腎障害に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者). 2010 : 99-109.
10. Muso E, Mune M, Yorioka N, Nishizawa Y, Hirano T, Hattori M, Sugiyama S, Watanabe T, Kimura K, Yokoyama H, Sato H, Saito T. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341-344.
11. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1429-1447.