

微小変化型ネフローゼ症候群

平山 浩一 小林 正貴

はじめに

微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)は光学顕微鏡と蛍光抗体法上ではほとんど変化を認めず、電子顕微鏡のみで上皮細胞の足突起の扁平化や細胞膜の微絨毛の増加などの変化を認める疾患である。ネフローゼ症候群の病型は原発性糸球体疾患による一次性(原発性)と他の疾患に伴う二次性(続発性)とに区分され、全ネフローゼ症候群の60%は一次性である。一次性ネフローゼ症候群ではMCNSが38.7%と最も多く¹⁾、また、小児領域でもMCNSが最も頻度が高く80%弱を占めている²⁾。本稿では、MCNSの発症機序、診断、治療について概説する。

発症機序

1. 蛋白尿出現機序

ネフローゼ症候群は糸球体糸球壁の蛋白(特にアルブミン)の透過性亢進により高度の蛋白尿を呈するが、その機序はいまだ不明な点が多い。デキストランのクリアランス測定³⁾などにより、透過する物質の大きさに基づく選択性の機序(size-barrier theory)が推測され、さらに形態学的にも糸球体基底膜における小孔の存在が走査電子顕微鏡により確認され⁴⁾、また、糸球体基底膜の単離法が確立された後にIV型コラーゲンの網目構造が明らかにされたこと⁵⁾などがそれを裏づけている。一方、荷電デキストランの実験にて、同一サイズでも陽性荷電物質は糸球体糸球壁の透過性がよく³⁾、さらに1979年、陰性荷電を呈するヘパラン硫酸プロテオグリカンが糸球体基底膜の主要構成成分の一つであることが確認され⁶⁾、アルブミンなどの陰性荷電物質は電気

的に反発して透過しにくいという理論(charge-barrier theory)が提唱された。以上より、糸球体糸球壁の蛋白透過性を制御する部位は糸球体基底膜であると考えられていた。

一方、1970年代にKarnovskyらによりスリット膜がジッパー構造を呈していることから、糸球体糸球壁の蛋白透過性を制御する部位として糸球体上皮細胞およびスリット膜の可能性が提唱されていた⁷⁾。1988年、Shimizuらによりスリット膜認識モノクローナル抗体(mAb5-1-6)により多量の蛋白尿が誘発されることが報告され⁸⁾、1999年にTryggvasonらにより先天性ネフローゼ症候群症例の原因遺伝子としてネフリン遺伝子(NPHS1)が同定され⁹⁾、ネフリンの分子構造が網目構造を成すことよりsize-barrierとなりうることが判明した。一方、糸球体上皮細胞の足突起も陰性荷電を呈することが判明し、上皮細胞障害によるスリット膜蛋白異常がcharge barrier障害の原因の一つと考えられるようになってきている。さらに、ネフリンのみならず、ポドシン、CD2関連蛋白、 α -アクチニン4などのスリット膜関連分子が同定され、その異常が蛋白尿の発症にかかわっていることが明らかとなり、糸球体糸球壁の蛋白透過機序として糸球体上皮細胞が重要視されている¹⁰⁾。

2. MCNS 発症機序

MCNSの発症機序としては、多くの場合、何らかの免疫反応に基づいていると考えられている。1974年、Shalhoubは糸球体毛細血管透過性亢進因子の存在を提唱し¹¹⁾、以降、MCNSや巣状糸球体硬化症(focal segmental glomerular sclerosis : FSGS)の発症に関する液性因子の研究も進められてきた。末梢血単核細胞培養上清中のvascular permeability factor¹²⁾、suppressor T細胞培養上清中のsoluble immune response suppressor¹³⁾、T細胞hybridoma培養上清中のglomerular permeability factor¹⁴⁾、免疫吸着カラムより精製したfactor bound to protein A¹⁵⁾やFSGS factor¹⁶⁾などの候補因子が報告されている。実験モデルに関しては、1955年にFrenkらによりpuromycin aminonucleosideネフローゼが

MCNS モデルとして報告され¹⁷⁾, その後, daunomycin¹⁸⁾, adriamycin¹⁹⁾により MCNS ないしは FSGS モデルが作製されている。またヒト MCNS においては, T 細胞あるいはマクロファージにおける suppressor 機能の亢進と B 細胞の生体内過剰活性化が確認されている²⁰⁾。

3. 二次性 MCNS

MCNS は一次性的のものが大多数ではあるが, 悪性疾患(悪性リンパ腫, 胸腺腫, 慢性リンパ性白血病など), 薬物(NSAID, リチウム製剤, インターフェロン, 抗生物質, エナラプリルなど), 感染症(HIV, 梅毒, マイコプラズマなど)により MCNS をきたすことも知られている²¹⁾。また, 一次性 MCNS も, 花粉症, アトピー性皮膚炎などのアレルギー素因を有していることが少なくない。

診 断

1. 臨床学的診断

ネフローゼ症候群の診断は厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班の診断基準²²⁾が用いられる。尿蛋白量は多く, 10 g/日以上になることもしばしばである。尿蛋白は低分子量の蛋白が主体であり, その指標となる selectivity index ($C_{IgG}/C_{Tr} = (\text{尿中 IgG} \times \text{血中 Tf}) / (\text{血中 IgG} \times \text{尿中 Tf})$)は通常 0.2 以下と, 高選択性である。血尿は一般的に認められない。下腿浮腫は著明であることが多く, 胸腹水貯留もしばしば認められる。高脂血症も高度であり, T-Chol 500 mg/dL 前後まで上昇することも稀ではない。腎機能は原則的に低下しないが, 血管内脱水, 間質の浮腫, 急性尿管管壊死の合併などにより, ときに急性腎不全に至ることもある。

2. 病理組織学的診断

光学顕微鏡上はほとんど変化を認めない minor glomerular abnormalities であり, メサンギウム細胞増殖や係蹄壁の異常は認められない。蛍光抗体法でも免疫グロブリンや補体成分の沈着は認められない。電子顕微鏡のみにて, 大量の尿蛋白を呈する疾患同様に, 上皮細胞の足突起の消失と癒合(foot process effacement/fusion), さらには細胞膜の微絨毛の増加などの変化を認める。ここで注意すべきは FSGS との鑑別であり, FSGS 病変はごく一部の糸球体のみ病変を認めることより, 必ずしも腎生検標本内に FSGS 病変を見出すことができるわけではなく, MCNS との鑑別が不可能な場合もあることに留意する必要がある。

治 療

1. 副腎皮質ステロイド薬

炎症性の糸球体障害, すなわち糸球体腎炎に対してのステロイドは, 免疫抑制作用と抗炎症作用が期待されて使用されているが, その作用機序の詳細はなお不明確の点が多い。ステロイドは脂溶性であるため, 細胞膜を拡散により通過し, 各組織における細胞質内のグルココルチコイドレセプター(glucocorticoid receptor: GR)に結合する。GR は 2つの Zn^{2+} フィンガーを有する 777 のアミノ酸から成り, 熱ショック蛋白(HSP90, HSP70 など)が結合して DNA 結合ドメインは覆われている。ステロイドが GR の C 末端に結合すると, 熱ショック蛋白が解離し, DNA 結合ドメインは露出して GR は活性化する。活性化したステロイド・GR 複合体は 2 量体を形成し, 核内へ移行して, 標的 DNA のグルココルチコイド反応領域(glucocorticoid-responsive element: GRE)と結合し, RNA ポリメラーゼによる mRNA の転写が促進される²³⁾。逆に, GR の結合により転写が抑制される negative GRE と呼ばれる配列を有する遺伝子も存在する。また, GR は直接 DNA に結合して作用するだけでなく, AP-1, NF- κ B などの核内転写因子の転写活性を阻害する。活性化したステロイド・GR 複合体は AP-1 の DNA 結合を直接阻害し, また, GR と AP-1 と共通のアダプター蛋白である CBP が GR と結合することにより消費され, AP-1 の転写活性が抑制される。一方, GR は細胞質内で NF- κ B と結合して不活性化させている I κ B の産生を増加させることにより, NF- κ B の核内移行を抑制, ないしは, 細胞質内で p65 と p50 から成る NF- κ B の p65 と GR がヘテロダイマーとなることにより NF- κ B の転写を抑制している。さらに, GR は NF-IL6 や GATA-1 などの転写因子と相互作用するうえ, ステロイド自体が ERK, JNK の活性化を抑制して, MAP キナーゼカスケードに作用する機序なども考えられている。

小児ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は 1950 年代から開始され, 1967 年から ISKDC(International Study for Kidney Disease in Children)により MCNS に対する治療プロトコールが作成, 改訂されるとともに, Argeitsgemeinschaft fur padiatrische nephrologie (APN) などによるものなど多くの controlled trial が行われ, エビデンスが蓄積されている。一方, 成人 MCNS におけるステロイド療法も 1950 年代から開始され, 1970 年に Black らが多施設間で行った randomized controlled trial (RCT) を報告している²⁴⁾が, 小児と比較すると controlled trial の報告はいまだ数が

少なく、エビデンスは確立されていないのが実情である。Black らの RCT では、125 例のネフローゼ症候群症例を対象とし、プレドニゾロン(PSL)20 mg/日以上を使用した 61 症例とステロイド療法を施行しなかった 64 症例とを比較したもので、PSL 投与群においては PSL 非投与群に比べ、より早期に、しかも急速に蛋白尿の減少効果が認められたと報告されている²⁵⁾。しかしながら、この報告においては、PSL 非投与群においても緩やかな蛋白尿の減少が認められ、また、2 年半後の蛋白尿と血清クレアチニン値に有意差が認められておらず、一方、対象症例のうち腎生検で MCNS が確認されたのは 31 例のみであり、他の腎疾患も混在している可能性は否定できない点に留意する必要がある。retrospective study であるが、1986 年に Nolasco らは腎生検にて MCNS と診断した 89 例の報告では、初期投与量として PSL 60 mg/日を使用し、治療開始後 8 週目には 60 %、16 週目には 76 %、最終的には 81 %が完全寛解に至り、その後、非再発例は 24 %、頻回再発型は 21 %であったとしている²⁵⁾。本邦での報告は、1991 年の Fujimoto らの、成人発症 MCNS 33 例を対象とし、初期投与量として PSL 1 mg/kg/日を 4~8 週間使用したスタディがある。これによると治療開始後 8 週目には 76 %が完全寛解に至り、海外の報告と比較し、ステロイドに対する反応が良好であるとしている²⁶⁾。

ステロイドの投与法は連日投与、間欠ないしは隔日投与、パルス療法に大別される。小児期においては成長障害、骨粗鬆症などの副作用を軽減する目的で、間欠ないしは隔日投与が行われることが多い。成人においても、Bolton らが 1977 年に特発性ネフローゼ症候群に対するステロイドの隔日投与の有効性に関して検討し、MCNS 29 例に対し、PSL 60~120 mg/日を 9~12 カ月使用し、平均 39 カ月の観察期間中、83 %の症例で尿蛋白の減少が認められ、腎機能も 97 %で保持され、副作用も少なく有用であると報告している²⁷⁾。一方、ステロイドパルス療法に関する検討は、Imbasciati らが 1985 年に報告した RCT があり、小児 67 例、成人 22 例の MCNS 症例を対象とし、メチルプレドニゾロン 20 mg/kg を 3 日間投与後、PSL 0.5 mg/kg/日(小児では 20 mg/m²/日)を 4 週間使用した群(パルス療法群)と PSL 1.0 mg/kg/日(小児では 60 mg/m²/日)を 4 週間使用した群(経口ステロイド療法群)とを比較したものである²⁸⁾。小児ではパルス療法群が経口ステロイド療法群に比較して早期に寛解導入が可能であったが、成人では差が認められなかった。また、再発率でも両群間に有意差は認められていない。しかしながら、副作用の出現頻度は経口ステロイ

ド療法群が高く、成人におけるステロイドパルス療法は副作用軽減効果が期待できるものと考えられる。

2. 免疫抑制薬

MCNS では一般的にステロイドが試みられ、かつその反応性は良好な場合が多い。しかし、長期寛解を維持する例は寛解導入された症例のうち約 25 %程度で、年に 1 回以下の再発は 25~30 %で、残りは頻回再発型、ステロイド依存性(ステロイドに反応するが減量にて再発する)、ステロイド抵抗性(ステロイド使用にて寛解導入できない)症例が存在する。このような、頻回再発型、ステロイド依存性・抵抗性症例に対して、ステロイドによる重篤な副作用を回避するため、ステロイドと同様の効果を期待して、免疫抑制薬が併用される。主な薬剤としてはシクロホスファミド、シクロスポリン、ミゾリピン、クロラムブテル(本邦非発売)などが使用され、その有効性が報告されている。

1) シクロホスファミド

シクロホスファミド(CPA)は肝細胞のミクロソームに含まれる酵素 P-450 で活性化されるアルキル化薬である。CPA の活性体は核酸中の不安定な水素をアルキル化基に置換して DNA 複製を阻害する。小児ステロイド依存性、頻回再発型、あるいはステロイド抵抗性 MCNS に対する CPA 療法は、ISKDC が 1974 年に報告した RCT をはじめとして、寛解率の向上、寛解までの期間の短縮化、再発率の減少が複数報告されているが、成人 MCNS 例における検討は少数である。Ponticelli らは成人例を含む MCNS 13 例に対し CPA 2.5 mg/kg/日を 8 週間使用し、63 %の症例で 2 年間再発がなかったと報告している²⁹⁾。一般的に、通常 50 mg/日で開始し、75~100 mg/日を維持投与量とし、8~12 週間を治療期間とすることが多い。

2) シクロスポリン

シクロスポリン(CyA)は T 細胞の細胞質内に存在するシクロフィリンと結合し、複合体を形成しカルシニューリンを阻害することで、細胞質内情報伝達や膜を介した物質輸送などの制御をし、各種サイトカイン合成を阻害する。CyA に関する RCT の報告数は、小児例を含めても多くはなく、また、報告されているものも少数例での検討が多い。成人 MCNS 52 例(ステロイド依存性 31 例、ステロイド抵抗性 21 例)に対する CyA の治療効果の報告では、CyA 5 mg/kg/日の投与(ステロイド併用例を含む)により、ステロイド依存性例で 71 %、ステロイド抵抗性で 67 %の寛解率を示している³⁰⁾。しかしながら、CyA 3~5 mg/kg/日の投与により寛解導入した成人 MCNS 9 例も治療中止後に全例で再発を認めている³¹⁾などの、CyA 減量ないしは中止後

の再発例も多く報告されており、CyA 依存性も問題となっている。

一方、腎障害、高血圧の発生という副作用も問題視されており、組織学的には尿細管障害と血管障害が主である。これらは血中濃度に依存すると考えられており、治療の際にはモノクローナル抗体を用いた測定法にて trough 値を 150 ng/mL 以下にすることとされている。しかしながら、低濃度の血中濃度でも腎障害が出現することもあれば、吸収不良例や吸収遅延例が存在することも判明してきている。このように、MCNS 治療に対する CyA 投与の適応、投与量、投与期間や減量・中止方法などについては今後も検討を要するものと思われる。

3) プリン代謝拮抗薬

アザチオプリンは肝細胞などに含まれるグルタチオンにより分解され、6-メルカプトプリンとなり、最終的には 6-メチル誘導体となるが、その中間代謝産物であるチオイノシン酸は多くの核酸代謝に関与する酵素系反応を阻害する。すなわち、プリン代謝を阻害し、DNA、RNA および蛋白質合成を阻害し、その結果、抗原刺激を受けて分裂・増殖しようとしているリンパ球などの免疫担当細胞の分裂・増殖を抑制する。ステロイド抵抗性または頻回再発型ネフローゼ症候群にステロイドと併用しての有効性の報告が少数あるが、Barratt らが 1977 年に報告した頻回再発型ネフローゼ症候群に対する RCT にて³²⁾、その効果は否定されている。

ミゾリピンは DNA のイノシンからグアニル酸に至るプリン代謝経路を阻害してリンパ球の分裂・増殖を抑制する。通常、ネフローゼ症候群に対しては 150 mg/日が経口投与される。小児頻回再発型 MCNS を対象とし、ミゾリピン 4 mg/kg/日を 48 週間投与した RCT において、10 歳以下の症例における有効性は示されている³³⁾が、成人例における明らかなエビデンスはない。本邦における市販後調査で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する短期投与(24 週間)における臨床症候の改善度は、改善 15.7%、やや改善 43.1%で、長期投与(平均 54.1 週間)においてはステロイド投与を 20%の症例にて減量できたと報告されている。

4) その他の免疫抑制薬

クロラムブチルの MCNS に対する有効性は APN による CPA との比較検討試験では再発率に有意差が認められなかったことより、CPA と同等の効果があると考えられている³⁴⁾。しかしながら、血液系悪性腫瘍の発生などの副作用もあり、本邦では販売されていない。

レバミゾールの有効性に関する検討も報告されており、

小児ステロイド依存性 MCNS を対象として British Association for Pediatric Nephrology により施行された RCT にて、レバミゾール 2.5 mg/kg 隔日投与により再発抑制効果が認められている³⁵⁾。

CyA と同種のカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの有効性に関しては、ステロイド依存性かつ CyA 依存性 MCNS 例にタクロリムス 6 mg/日の投与を行い、寛解を得て、ステロイド中止後も再発がなかったとの報告がある³⁶⁾。

以上のように、免疫抑制薬の有用性について多くの報告がなされている一方、その効果や使用の適応についてはさまざまな見解があるのが現状である。

3. その他

難治性ネフローゼ症候群に対して、非ステロイド系抗炎症薬が用いられる場合があるが、MCNS における有効性のエビデンスはない。近年、和漢薬の効果や作用機序に関する研究も発達してきている。特に柴苓湯では、ステロイド様作用および内因性ステロイド増強作用、血小板凝集抑制作用、活性酸素産生抑制作用などの作用機序が報告されている。臨床的にも、MCNS 例において、尿蛋白改善作用が報告されている。

おわりに

成人 MCNS における治療法は RCT による報告がまだまだ数が少なく、統一的な治療方針が示されていないものの、一般的にステロイド療法がまず試みられており、ステロイド使用による早期寛解導入効果が示されている。一般的に、初期療法は PSL 30~60 mg/日、または 1 mg/kg/日を 4~8 週間投与し、2~4 週ごとに減量し、半年から 1 年以上の維持療法を行う報告が多く認められる。また、副作用を軽減する目的で、ステロイド療法の開始時にメチルプレドニゾン 500~1,000 mg/日を 3 日間点滴静注するパルス療法や、減量する際に 3 休 4 投などの間欠投与や隔日投与などの漸減法が行われることもある。MCNS では一般的にステロイドの反応性は良好な場合が多いが、頻回再発型、ステロイド依存性・抵抗性症例も存在する。これらの症例に対しては、ステロイドによる重篤な副作用を回避するため、ステロイドと同様の効果を期待して、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミゾリピンなどの免疫抑制薬が併用される。しかしながら、免疫抑制薬の効果や使用方法については、いまだ検討する余地が多い状況である。

文 献

1. 今井圓裕, 齊藤喬雄, 横山 仁, 他. 難治性ネフローゼ症候群に関する研究. 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平成 21 年度 総括-分担研究報告書. 2010 : 85-98.
2. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children : prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at the time of diagnosis. *Kidney Int* 1978 ; 13 : 159-165.
3. Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 1991 ; 11 : 390-414.
4. Ota Z, Makino H, Takaya Y, Ofuji T. Molecular sieve in renal glomerular and tubular basement membranes as revealed by electron microscopy. *Ren Physiol* 1980 ; 3 : 317-323.
5. Yurchenco PD, Schittny JC. Molecular architecture of basement membranes. *FASEBJ* 1990 ; 4 : 1577-1590.
6. Kanwar YS, Farquhar MG. Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 1303-1307.
7. Rodewald R, Karnovsky MJ. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *J Cell Biol* 1974 ; 60 : 423-433.
8. Orikasa M, Matsui K, Oite T, Shimizu F. Massive proteinuria induced in rats by a single intravenous injection of a monoclonal antibody. *J Immunol* 1988 ; 141 : 807-814.
9. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Tryggvason K. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin-- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998 ; 1 : 575-582.
10. Renal anatomy and histology. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 1-70.
11. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis : a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974 ; 2 : 556-560.
12. Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G, Weil B. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975 ; 23 : 37-40.
13. Schnaper HW, Aune TM. Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 341-349.
14. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 453-460.
15. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Hurault de Ligny B, Niaudet P, Charpentier B, Soulillou JP. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephritic syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 7-14.
16. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, Lovell H, Warady B, Gunwar S, Chonko AM, Artero M, Vincenti F. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 878-883.
17. Frenk S, Antonowicz I, Craig JM, Metcalf J. Experimental nephrotic syndrome induced in rats by aminonucleoside ; renal lesions and body electrolyte composition. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955 ; 89 : 424-427.
18. Sternberg SS. Cross-striated fibrils and other ultrastructural alterations in glomeruli of rats with daunomycin nephrosis. *Lab Invest* 1970 ; 23 : 39-51.
19. Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, Delaini F, Sacchi G, Thoua Y, Mecca G, Remuzzi G, Donati MB. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats : sequence of pathologic events. *Lab Invest* 1982 ; 46 : 16-23.
20. Yokoyama H, Kida H, Tani Y, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, Hattori N. Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels. *Clin Exp Immunol* 1985 ; 61 : 601-607.
21. Meyrier A, Niaudet P. Minimal changes and focal segmental glomerular sclerosis. In : Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C (eds) *Oxford textbook of clinical nephrology*, 3rd ed. Oxford : Oxford University Press, 2005 : 439-468.
22. 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.
23. 平山浩一, 小山哲夫. ステロイド薬. 腎と透析 2002 ; 53 (増刊号 腎疾患治療薬マニュアル) : 18-21.
24. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970 ; 3 : 421-426.
25. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1215-1223.
26. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults : response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 687-692.
27. Bolton WK, Atuk NO, Sturgill BC, Westervelt FB Jr. Therapy of the idiopathic nephrotic syndrome with alternate day steroids. *Am J Med* 1977 ; 62 : 60-70.
28. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, Della Volpe M, Perfumo F, Petrone P, Picca M, Claris Appiani A, Pasquali S, Ponticelli C. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J* 1985 ; 291 : 1305-1308.
29. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zacchello G, Confalonieri R, Altieri P, Bettinelli A, Maschio G, Cinotti GA, Fuiano G, Schena FP, Castellani A, Delia Casa-Alberighi O. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and fre-

- quently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326-1332.
30. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephritic syndrome with cyclosporin A : minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 1991 ; 35(Suppl 1) : S37-42.
31. Lagrue C, Laurent J, Belghiti D, Robeva R. Cyclosporine and idiopathic nephritic syndrome. *Lancet* 1986 ; 328 : 692-693.
32. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Counahan R, Ogg CS, Soothill JF. Controlled trial of azathioprine in treatment of steroid-responsive nephritic syndrome of childhood. *Arch Dis Child* 1977 ; 52 : 462-463.
33. 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 : 317-324.
34. Argeitsgemeinschaft fur padiatrische nephrology. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 451-454.
35. British Association for Pediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991 ; 337 : 1555-1557.
36. Schweda F, Liebl R, Riegger GA, Krämer BK. Tacrolimus treatment for steroid- and cyclosporin-resistant minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2433-2435.