

特集：難治性ネフローゼ症候群

# 巣状分節性糸球体硬化症

佐藤 博

## はじめに

巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) は、微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome : MCNS) と同じような発症様式・臨床像をとりながら、MCNS と違ってしばしばステロイド抵抗性の経過をとり、最終的に末期腎不全にも至りうる難治性ネフローゼ症候群の代表的疾患である。典型的なネフローゼ症候群を発症する原発性(一次性)FSGS のほかに、肥満関連腎症あるいは逆流性腎症など、形態学的に全く同じような組織像を示す続発性(二次性)FSGS の存在も知られている(表 1)。また、本来は他の原因で発症した糸球体疾患であっても、部分的には FSGS の形態をとりながら悪化していく症例も多く、その進行過程にはネフロン数減少への代償機構としての糸球体肥大 (glomerular hypertrophy) や糸球体過剰濾過 (glomerular hyperfiltration) が大きな役割を担うとされている<sup>1)</sup>。

本稿では、難治性ネフローゼ症候群を呈する原発性 FSGS の治療方針を中心に最近の考え方を概説していく。

## 病 因

MCNS と同様に、主として T 細胞の機能異常に伴う糸球体上皮細胞 (= 足細胞) の障害が主要な機序の一つと想定されている。ただし、MCNS とは異なり、この上皮細胞障害がボウマン嚢との癒着から分節性硬化、さらには球状硬化へと不可逆的に進行していく。また、この過程には単に細胞性免疫の異常のみならず、皮質部糸球体と傍髄部糸球体の循環動態の違いなど、血行力学的要因も大きく関与していると考えられている。

表 1 巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の病因分類

原発性(一次性)：特発性
続発性(二次性)：
1) 家族性/遺伝子変異
$\alpha$ -アクチニン 4, ポドシン, TRPC6, WT-1(Frasier 症候群), CD2AP, $\beta$ -インテグリン, MYH9, ミトコンドリア異常など
2) ウイルス感染
HIV-1(HIV 腎症), Parvovirus B19 など
3) 薬剤
ヘロイン(ヘロイン腎症), インターフェロン- $\alpha$ , リチウム, ビスホスホネート, 非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAID)など
4) 構造的・機能的な適応反応によるもの
A. ネフロン数の減少に伴うもの：Oligomeganephronia, 腎形成不全(片側無形成腎, 低形成腎), 膀胱尿管逆流(逆流性腎症), 腎梗塞後, 外科的腎切除後, 慢性同種移植片腎症, その他ネフロン数の減少を伴う進行した腎疾患
B. 当初はネフロン数の減少がないもの：高血圧, 肥満, 鎌状赤血球貧血, アテローム塞栓, チアノーゼを有する先天性心疾患

(文献 1 から引用, 改変)

近年、糸球体上皮細胞の構造膜蛋白であるポドシン (NPHS2) や  $\alpha$ -アクチニン 4 (ACTN4) などの遺伝子変異により発症する家族性・遺伝性 FSGS の存在が次々に報告されている(表 2)<sup>2)</sup>。家族性 FSGS で主に成人に発症するものとして、Ca チャネルである TRPC6 の遺伝子異常も報告されている<sup>3)</sup>。また、成人領域の孤発性 FSGS でも、A 型ミオシン重鎖遺伝子多型 (MYH9) と発症リスクとの相関がアフリカ系アメリカ人を対象とした臨床研究で示され<sup>4)</sup>、さらにこの MYH9 遺伝子異常が Epstein-Fechtner 症候群に合併する FSGS 症例に認められることも最近明らかとなった<sup>5)</sup>。これらのことから、診断にあたっては家族歴の詳細な聴取が必要であるとともに、身体所見や全身性疾患にかかわる検査所見を十分にチェックすることがきわめて重要

表 2 ヒト巣状分節性糸球体硬化症および先天性ネフローゼ症候群における足細胞関連遺伝子変異

遺伝子産物	遺伝子	遺伝形質
Slit diaphragm proteins		
Nephrin	<i>NPHS1</i>	AR
Podocin	<i>NPHS2</i>	AR
CD2-associated protein	<i>CD2AP</i>	AR?
TRPC6	<i>TRPC6</i>	AD
Cytosolic proteins		
$\alpha$ -actinin-4	<i>ACTN4</i>	AD
Phospholipase C $\epsilon$ 1	<i>PLCE1</i>	AR
Nonmuscle myosin heavy chain II A	<i>MYH9</i>	complex
Basal membrane proteins		
Laminin- $\beta$ 2	<i>LAMB2</i>	AR
$\beta$ 4-integrin	<i>ITGB4</i>	AR
Tetraspanin CD151	<i>CD151</i>	AR
Nuclear proteins		
Wilms' tumor 1	<i>WT1</i>	AD
Chromatin-bundling protein	<i>SMARCAL1</i>	AR?
Mitochondrial products		
Mitochondrial tRNA-LEU	<i>mtDNA-A3243G</i>	maternal

AD：常染色体優性遺伝，AR：常染色体劣性遺伝（文献 2 から引用，改変）

と考えられる。

また，腎不全に陥った症例の腎移植において移植直後より蛋白尿の再発がみられることがあり，しかもこの蛋白尿が血漿交換療法にて軽減することから，一部の原発性 FSGS では，糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる何らかの液性因子(circulating factors：CFs)，あるいはそれを制御する因子が発症に関与している可能性が指摘されている<sup>6)</sup>。

## 病 理

FSGS の病理像は，主として傍髄部の一部の糸球体に分節性硬化を認めることで特徴づけられる。腎生検標本が十分に採取されていない場合では鑑別診断に苦慮することもあり，光顕のみならず免疫染色の結果なども総合しながら判断する必要がある。一般的には免疫染色上 IgM や C3 の非特異的沈着を硬化部に認めるのみであり，非硬化糸球体には免疫グロブリンの沈着は認めない。電顕では MCNS と同様に広範な足突起消失を認める。

また，分節性硬化病変の形態的特徴から，典型的 FSGS 病変(not otherwise specified=NOS)に加えて，collapsing variant, tip variant, perihilar variant, cellular variant の 4 亜型が分類されている<sup>1)</sup>。

### 1. Collapsing variant

硬化糸球体が分節性でなく，毛細血管腔全体が虚脱・硬化に陥っているものをいう。多くの場合ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈し，急速に腎不全まで進行する例もある。HIV 腎症に多く認められる。虚脱性糸球体(腎)症(collapsing glomerulopathy)として FSGS から独立して分類されることもある。

### 2. Tip variant

糸球体血管極の対側の近位尿細管の起始部に病変が生じるものをいう。しばしば泡沫細胞の集簇を伴う。ステロイドに対する反応は比較的良い，との報告があるが，予後との関連はまだ明確ではない。

### 3. Perihilar variant

糸球体血管極周囲から分節性硬化が始まるものをいう。原発性 FSGS にも認められるが，肥満，高血圧，腎形成不全に代表されるような糸球体内圧が上昇する続発性 FSGS に多く認められる。

### 4. Cellular variant

分節性硬化部に細胞成分の増殖を強く伴うものをいう。

## 症状・検査所見

急性に発症してネフローゼ症候群を呈する症例は，症状

だけからは MCNS との鑑別がつきにくい、尿蛋白の選択性が低いものや、顕微鏡的血尿、高血圧などは FSGS を疑う根拠になる。また、当初は MCNS ほどの大量蛋白尿は伴わず慢性腎炎症候群様の臨床像を示す症例が、病状の進行とともにネフローゼ症候群を呈することもある。

## 治 療

FSGS の治療法はまだ十分に確立された状況にないが、ネフローゼ症候群から脱しきれない症例の予後がきわめて不良であるのに対して、不完全寛解 I 型以上まで尿蛋白が改善した症例の予後は比較的良好であることから<sup>7)</sup>、不完全寛解 I 型の要件である 1 日尿蛋白量 1 g 未満を目指して積極的に治療を行っていく必要がある。

FSGS はステロイドの治療効果が現われるまでに MCNS と比較して時間がかかることが一般的であり、数カ月未満の短期使用では十分な効果があがらないとする幾つかの報告に基づいて、欧米では 16~24 週間、あるいはそれ以上の期間に及ぶ高用量(プレドニゾロンとして 0.5~2 mg/kg/日)のステロイド治療が推奨されてきた<sup>8~13)</sup>。わが国においても、これまでは長期入院のもとで同じような治療が行われてきたが、最近ではステロイドの副作用を避ける意味から、月単位に及ぶような長期大量投与はなるべく避け、シクロスポリン(CyA)などの免疫抑制薬との併用療法を早期に開始するとともに、可能な限り早期にステロイドの減量を図ることが一般的になりつつある。

### 1. ステロイド

まず、プレドニゾロン換算 1 mg/kg/日相当のステロイド療法を少なくとも 4 週間行うことを基本とし、十分な効果が出た後に、4~8 週ごとに 10 mg/日ずつ減量していく方法が推奨される。しかしながら、FSGS 症例は少なからず治療抵抗性の経過をとるので、効果が不十分と考えられる場合はステロイドパルス療法の実施を考慮する<sup>14~17)</sup>。重症例では治療当初からパルス療法を行うことも選択肢の一つとなる。わが国ではメチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日点滴静注 3 日間連続投与を 1 クールとし、2 週間隔ほどで 3 クールまで繰り返すのが一般的であるが、保険適用との関係に留意しなければならない。

### 2. 免疫抑制薬

ステロイド療法に抵抗性の場合には免疫抑制薬を併用する。そのような免疫抑制薬には、アルキル化薬、プリン代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬などがあり、さらに近年は、B 細胞モノクローナル抗体(生物学的製剤)の使用成

績も海外を中心に報告されている。しかし、わが国では保険適用上の制約があり、使用可能なのは、カルシニューリン阻害薬のシクロスポリン(CyA)とプリン代謝拮抗薬であるミゾリピン(MZR)に限定される。特に寛解率の高さや、血中濃度がモニタリングしやすい点などから CyA が広く使われている状況である。

#### 1) シクロスポリン(CyA)

CyA の臨床効果に関して、海外の無作為対照試験やメタ解析の結果では、シクロホスファミドやクロラムブチルを上回る優位性は必ずしも得られておらず<sup>18)</sup>、エビデンスの十分な集積に至っていないが、欧米でも実際には免疫抑制薬のなかで第一選択薬としての役割を果たしている<sup>19~21)</sup>。わが国からも、最近、多施設合同研究により FSGS を含むステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する CyA の有効性が報告されている<sup>22)</sup>。

CyA の投与方法として、これまでは 1.5~3 mg/kg 標準体重を 1 日 2 分割で服用し、翌朝服用前のトラフ値により用量を調節するのが一般的であったが、最近用いられるようになったマイクロエマルジョン製剤では、食前 1 日 1 回一括投与がより効率的に血中濃度を上昇させるといわれている<sup>23,24)</sup>。FSGS を含む難治性ネフローゼ症候群に対して行われた前向き無作為対照試験<sup>25,26)</sup>の結果でも、この方法により CyA 服用 2 時間後の血中濃度値(C2)が 600 ng/mL 以上に上昇するとともに、膜性腎症については寛解率も有意に高まることが示された。FSGS については症例数不足のため寛解率に関して有意の結果が得られていないが、膜性腎症での治療経験を踏まえると、CyA 投与にあたっては、1.5~3 mg/kg 標準体重を朝食前に一括投与し、食後 2 時間の血中濃度値が 600~800 ng/mL になるように調整することが有用と考えられる。副作用がない限り 6 カ月間投与にて効果を判定し、不完全寛解 I 型以上の効果が得られたら原則として 1 年は使用する。

なお CyA は、高血圧のほか、腎間質線維化、尿管管障害、細動脈病変などを引き起こす可能性があるため、年余にわたる使用に際しては、腎機能の推移を注意深く観察するとともに、必要に応じ経時的腎生検も考慮しなければならない。

#### 2) ミゾリピン(MZR)

MZR はわが国で開発されたプリン代謝拮抗薬である。一日量 150 mg を 3 分割して投与する方法が一般的であるが、血中濃度が十分に上昇しないと指摘があることから、CyA と同様に朝一括投与<sup>25,26)</sup>、あるいは 1 週間に 2 日間だけ投与するパルス療法<sup>27,28)</sup>が各種疾患に対して試みられて

いる。

FSGS に対する治療効果のエビデンスは必ずしも十分とは言えず<sup>28,29)</sup>、投与方法についての結論も出ていないが、これまでの使用経験では当初危惧されたような骨髄抑制や間質性肺炎の副作用の報告がほとんどないことから、他の薬剤が使用しにくい、あるいは使用量を減じなければならないような場合に、比較的 safely 使用できる免疫抑制薬として選択しやすい薬剤である。長期間投与して初めて効果を確認できることもあるので、副作用がない限りは2年程度の使用を考える。なお、本薬剤は腎排泄性であり、糸球体濾過値の低下とともに血中濃度の上昇や半減期の延長がみられるので、腎機能低下時には服薬量を減ずる必要がある。

### 3) シクロホスファミド (CPA)

欧米では、FSGS を含む難治性ネフローゼ症候群において、いくつかの無作為対照試験やメタ解析によりステロイドとアルキル化薬の併用療法の有効性が報告されてきた。特にクロラムブチルの評価が高いが、この薬剤はわが国では使用が承認されていない。一方、CPA はクロラムブチルとほぼ同等の有効性を示すアルキル化薬であり、保険適用外にもかかわらず、わが国でも少なからず使用されてきた。しかし、後ろ向きながら多数の症例を対象とした研究班によるコホート研究<sup>6)</sup>では、ステロイド単独投与と比較して CPA 併用の有意な効果は認められなかった。

アルキル化薬には骨髄抑制、出血性膀胱炎、間質性肺炎などの重大な副作用が知られており、悪性腫瘍を発症する恐れもあるので、その使用は、CyA や MZR の効果がみられない場合に限定すべきと思われる。具体的な使用方法としては、1 日量 50~100 mg を 1 回ないし 2 分割での服用を原則とし、3 カ月以上の長期使用はなるべく避けるようにする。

### 4) 生物学的製剤

各種免疫抑制療法にも抵抗性を示す重症の FSGS に対して、近年、リツキシマブなどの生物学的製剤の有効性がいくつか報告されている<sup>30,31)</sup>。ただし、無効例の報告<sup>32)</sup>や、頻回投与による自己抗体産生の可能性、さらには免疫抑制状態が長期に及ぶことに伴う感染症併発の問題など、FSGS の標準的治療法として一般的に普及するためには、今後クリアすべき点はまだ多い状況と考えられる。

### 3. 補助療法

ステロイド療法・免疫抑制療法のほかに、以下の補助的療法を追加して行う。

### 1) 降圧薬

高血圧を有する場合には、減塩などの食事療法とともに降圧薬を積極的に使用する。他の腎疾患の場合と同様に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は、単なる降圧効果にとどまらない尿蛋白減少効果が期待できるだけでなく、抗酸化作用や抗炎症作用などもあるといわれているので、第一に選択すべき薬剤である。なお、使用開始にあたってはカリウム値の上昇に注意が必要である。

### 2) 脂質異常改善薬

ネフローゼ症候群の治療においては、脂質異常症の治療によって免疫療法の効果が促進され、かつ糸球体硬化病変の進行抑制や腎機能保持にも寄与することが期待される。特に FSGS は通常のステロイド療法、免疫抑制療法のみでは寛解が得られにくいことから、難治例では LDL アフェレシス療法を積極的に行うことが推奨されるが、アフェレシス療法を行わない場合でも、脂質異常症に対して HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の投与が勧められる。ARB と同様に抗酸化作用や抗炎症作用などの効果を有することも報告されている。なお、スタチンには横紋筋融解症や血清 CK 上昇などの副作用が知られており、特に CyA 併用時に注意が必要である (一部のスタチンは CyA との併用が禁忌となっている)。

### 3) 抗血小板薬・抗凝固薬

難治性ネフローゼ症候群では、血液凝固能が亢進して動脈血栓症などの合併症が併発しやすくなる。従来よりステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して抗血小板薬のジピリダモールが保険適用になっているが、これはむしろ蛋白尿減少などの治療効果を狙ったものである。血栓症予防のためには、抗血小板薬のみならず、ワルファリンなどによる抗凝固療法の併用を行う。

### 4. LDL アフェレシス療法

前述のごとく、難治性ネフローゼ症候群においては、持続する高脂血症を改善させることによって免疫療法の効果が促進され、かつ糸球体硬化病変の進行抑制や腎機能保持効果をもたらすことが期待される。これに関連して、FSGS における LDL アフェレシス療法の有効性を示す結果が各種臨床研究で報告されている<sup>33~36)</sup>。すでに保険認可された治療法であり、各種治療に抵抗性の症例が LDL アフェレシスを契機に治療反応性が良くなる場合があるので、LDL コレステロール値が 140 mg/dL 以上の高脂血症を伴う難治症例に対しては是非とも試みるべき治療法である。

## おわりに

FSGS の治療方針について最近の考え方を中心に述べてきたが、ステロイドや免疫抑制薬の使用法・使用量の妥当性については更なる検証を要する。今後も、最も効率的な治療方策を探る努力の継続が必要と思われる。

## 文 献

1. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jenette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : A working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 368-382.
2. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis : Lessons from animal models. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 399-406.
3. Winn MP, Conlon PJ, Lunn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, Daskalakis N, Kwan SY, Ebersviller S, Burchette JL, Pericak-Vance MA, Howell DN, Vance JM, Rosenberg PB. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005 ; 308 (5729) : 1801-1804.
4. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden BW, Oleksyk T, McKenzie LM, Kajiyama H, Ahuja TS, Berns JS, Cho ME, Dart RA, Kimmel PL, Korbet SM, Michel DM, Mokrzycki MH, Schelling JR, Simon E, Trachtman H, Vlahov D, Winkler CA. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1175-1184.
5. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 207-214.
6. Marszal J, Saleem MA. The bioactivity of plasma factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Exp Nephrol* 2006 ; 104 : e1-e5.
7. 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. 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)の治療指針—平成 13 年度までの調査研究より一. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 751-761.
8. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. *Clin Nephrol* 1991 ; 36 : 53-59.
9. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis : a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993 ; 63 : 168-171.
10. Rydell JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults : presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 534-542.
11. 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 of adults with FSGS? *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 618-625.
12. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 309-317.
13. Korbet SM. Treatment of primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 2301-2310.
14. Hari P, Bagga A, Jidani N, Srivastava RN. Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 16 : 901-905.
15. Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, Kim MK, Sibley RK. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1143-1152.
16. Chang JW, Yang LY, Wang HH. Low-dose methylprednisolone pulse therapy in Chinese children with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 349-354.
17. Pena A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Meseguer C, Espinosa L, Alonso A, Picazo ML, Navarro M. Steroid-resistant nephrotic syndrome, long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1875-1880.
18. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B ; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporin A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10-18.
19. 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.
20. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, Willis NS. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 16 : CD003233.
21. Meyrier A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation : when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 487-491.
22. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M ; Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 2177-2185.
23. Kusaba T, Konno Y, Hatta S, Fujino T, Yasuda T, Miura H, Sasaki H, Okabayashi J, Murao M, Sakurada T, Imai G, Shirai S, Kuboshima S, Shima Y, Ogimoto G, Sato T, Masuhara K,

- Kimura K. More stable and reliable pharmacokinetics with preprandial administration of cyclosporine compared with postprandial administration in patients with refractory nephrotic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 52-58.
24. Takeda A, Horike K, Onoda H, Ohtsuka Y, Yoshida A, Uchida K, Morozumi K. Benefits of cyclosporine absorption profiling in nephrotic syndrome : preprandial once-daily administration of cyclosporine microemulsion improves slow absorption and can standardize the absorption profile. *Nephrology* 2007 ; 12 : 197-204.
25. 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群の診断指針改定に向けて. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 224.
26. 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), 平成 22 年 3 月発行.
27. Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, Sato N, Matsunaga A, Kondo Y, Suzuki J. Mizoribine treatment of young patients with severe lupus nephritis : a clinicopathologic study by the Tohoku pediatric study group. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 110 : c73-79.
28. Doi T, Masaki T, Shiraki N, Kawai T, Yorioka N. Oral mizoribine pulse therapy for steroid-dependent focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 433-435.
29. Shibasaki T, Koyama A, Hishida A, Muso E, Osawa G, Yamabe H, Shiiki H, Makino H, Sato H, Ishikawa I, Maeda K, Tomita K, Arakawa M, Ishida M, Sato M, Nagase M, Kashi-hara N, Yorioka N, Koike T, Saito T, Harada T, Mitarai T, Sugisaki T, Nagasawa T, Tomino Y, Nojima Y, Kobayashi Y, Sakai O. A randomized open-label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (postmarketing survey). *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-126.
30. Suri M, Tran K, Sharma AP, Filler G, Grimmer J. Remission of steroid-resistant nephrotic syndrome due to focal and segmental glomerulosclerosis using rituximab. *Int Urol Nephrol* 2008 ; 40 : 807-810.
31. Kaito H, Kamei K, Kikuchi E, Ogura M, Matsuoka K, Nagata M, Iijima K, Ito S. Successful treatment of collapsing focal segmental glomerulosclerosis with a combination of rituximab, steroid, and ciclosporin. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 957-959.
32. Fernandez-Fresnedo G, Seggara A, Gonzalez E, Alexandru S, Delgado R, Ramos N, Egido J, Praga M. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1317-1323.
33. Tojo K, Sakai S, Miyahara T. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis. *Jpn J Nephrol* 1988 ; 30 : 1153-1160.
34. Muso E, Mune M, Fujii Y, Ueda N, Hatta K, Imada A, Take-mura T, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Tsubakihara Y, Kansai FGS LDL Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001 ; 98 : 408-415.
35. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, Nakakura H, Ogino D, Matsunaga A, Fukazawa A, Miyakawa S, Khono M, Kawaguchi H, Ito K. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1121-1130.
36. Muso E, Nishizawa Y, Saito T, Mune M, Hirano T, Hattori M, Yorioka N, 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.