

特集：膜性腎症

# 診療指針よりみた特発性膜性腎症の治療と予後

齊藤 喬雄

## はじめに

膜性腎症は代表的な糸球体疾患であり、他の疾患に併発する二次性のもも少なくないが、その多くが腎に原発し原因が不明ないわゆる特発性である。この特発性膜性腎症の特徴は、主として高齢者にみられ、治療が難しいネフローゼ症候群を呈することであり、これまでも治療に関する多くの研究が国内外でなされてきた。今般、厚生労働省の進行性腎障害に関する調査研究班(以下、研究班)で作成されたネフローゼ症候群診療指針<sup>1)</sup>でも、本症の診療指針はその中心をなすものであるが、ここでは、その作成に至るさまざまな治療研究の流れや、それに関連した本症の予後に関する報告を紹介する。

## 膜性腎症の予後と治療効果

欧米でもわが国でも、特発性膜性腎症のうち約30%では蛋白尿が高度ではなく、ネフローゼ症候群を呈するには至らない<sup>2,3)</sup>。これらの多くを含め、ステロイドや免疫抑制薬を使用しなくとも寛解に至る自然寛解例が、膜性腎症の20~30%にみられるといわれている<sup>2,3)</sup>。このため、ネフローゼ症候群を示さない場合は、後述のような降圧薬や脂質異常症改善薬によるいわゆる補助療法が勧められてきた<sup>4,5)</sup>。

一方、ネフローゼ症候群を呈する場合には、尿蛋白減少をもたらす治療への反応が、長期予後の改善にも重要であると考えられるが(図1)<sup>2,6)</sup>、わが国では、ステロイド単独投与でも治療に反応する例が多いと報告されてきたのに対して<sup>4,6)</sup>、欧米では、無作為対照試験(RCT)の結果でステロ

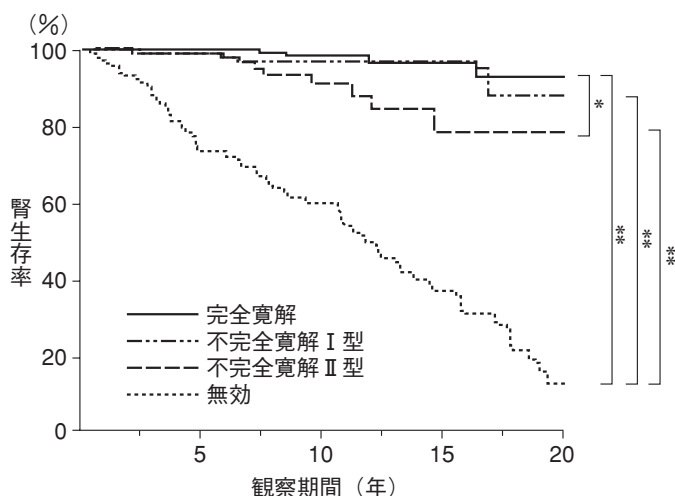


図1 ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症における治療効果と長期予後の関係

\*p=0.004 \*\*p<0.0001 (文献6より引用)

イド単独療法の有効性が否定されているとの見解から<sup>7)</sup>、免疫抑制療法開始時よりステロイドと免疫抑制薬の併用療法が推奨されている<sup>5)</sup>。免疫抑制薬としてはアルキル化薬であるクロラムブチルの有効性がRCTにより認められており<sup>8)</sup>、より細胞毒性の弱いシクロホスファミド(CPA)でもほぼ同様の結果が示されている<sup>9)</sup>。一方、最近ではカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン(CyA)の有効性がRCTで示され<sup>10)</sup>、再発率は高いもののCPAとほぼ同等の効果を示す薬剤と考えられている<sup>11)</sup>。もう1種類の免疫抑制薬としてプリン代謝拮抗薬があり、現在、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)が移植などで用いられているが、膜性腎症における効果はCPAなどより劣るとされた<sup>12)</sup>。

## わが国における治療と診療指針作成

わが国では、膜性腎症が難治性ネフローゼ症候群の最も重要な疾患と位置づけられ、1990年に研究班で難治性ネフ

ローゼ症候群の治療研究が取り上げられて以来、その治療が中心課題とされてきた。今日に至るまでの研究の詳細は、昨年本誌でも述べてきたが<sup>13)</sup>、簡単に記す。1990年と1994年の全国調査およびその後継続された追跡調査によれば、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症の腎死率は10年で15%、20年で40%であり、欧米の成績を若干上回るものの、決して良好とは言えない<sup>4)</sup>。しかし、治療に対する反応はステロイド単独でもかなり良好であり、当時、かなり普及していたステロイドとCPAの併用療法と比較しても劣るものではないことから、欧米とは異なる結果となった<sup>4,6)</sup>。このため、2002年に作成された難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針<sup>4)</sup>では、ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対して、まずステロイド経口薬単独で治療を行い、1カ月後にステロイド抵抗性すなわち不完全寛解I型(尿蛋白1g/日以下)に至らない場合、免疫抑制薬を併用することが示された。また、免疫抑制薬に関しては、欧米のRCTの結果を受けて、CPA、CyA、そしてわが国でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に適用が認められているプリン代謝拮抗薬のミゾリピン(MZR)が選択薬とされた。さらに、尿蛋白抑制効果も兼ね、補助療法としてARBやACEIなどの降圧薬、スタチンなどの脂質異常症改善薬、抗凝固薬および抗血小板薬が投与可能な薬剤となった。

### 新しい診療指針

2002年に発表された診療指針は十分なエビデンスによるものとは言えなかった。そこで、富野康日己班長による研究班で、免疫抑制薬併用の必要性を明らかにするために、2004年以降、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症において、プレドニゾロン(PSL)とCyAおよびPSLとMZR併用療法それぞれについて、免疫抑制薬を1日一括投与と分割投与で群分けするRCTが行われた。免疫抑制薬としてCyAとMZRを取り上げた理由は、これらが現在ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の保険適用薬となっており、保険診療上での試験が可能であるとともに、その有効性を検証する意味も含まれていた。この研究は、現在の松尾清一班長による研究班に引き継がれて終了した。詳細は、研究班業績報告書<sup>14,15)</sup>に記し、概要は他誌<sup>16)</sup>でも述べたので省略するが、症例数などの点で十分とは言えないものの、これらの薬剤における至適用量用法を示し、血中濃度測定の意味を明らかにした点で、一定の成果があり、新たな診療指針にも反映された。

今回の松尾班による診療指針はすでに本誌に掲載された

### 表 膜性腎症の診療指針—ステートメント

#### ■初期治療

プレドニゾロン(PSL)0.6~0.8 mg/kg/日相当を投与する。

#### ■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/kg/日、またはミゾリピン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。

#### ■補助療法

- 1) 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。
- 2) 脂質異常症に対して、HMG-CoA還元酵素阻害薬やエゼチミブの投与を考慮する。
- 3) 動脈血栓形成の恐れに対しては抗凝固薬を考慮する。

(文献1より引用)

が<sup>1)</sup>、膜性腎症に関してその概略を記す。まず、表のステートメントと図2のアルゴリズムが示された。免疫抑制療法のステロイド投与に関して、PSL 0.6~0.8 mg/kg(標準体重)を単独で経口投与することが妥当とされているが、年齢や合併症の有無を考慮して増減を図る必要がある。そのうえで、1カ月以内に不完全寛解I型以上の改善がみられない場合には、ステロイド抵抗性として免疫抑制薬の併用を原則とする。免疫抑制薬としては、保険適用上、CyAまたはMZRを用い、これらで効果が得られない場合には、CPAの使用も考慮される。

CyAについては、研究班におけるRCTの知見から、2~3 mg/kg 標準体重を朝食前一括投与し、服用後2時間目の血中濃度(C2)が600~900 ng/mLに調整することが有用とされた。使用期間については、副作用がない限り6カ月間投与し、効果が得られたら、原則として1年は使用を考える。MZRについては、RCTにおいて一括投与と分割投与の有意差は明らかでなかった。また、血中濃度の測定は普及しておらず、指針に示すことはできなかったが、ただ、研究班における解析で最大血中濃度(Cmax)1.1 μg/mL以上になった症例のすべてで、完全寛解になった<sup>15)</sup>。使用期間に関しては、RCTの2年間の投与で特に副作用の発現はなく、効果が遅く現われる症例もみられることから、副作用がない限り2年間の使用が必要と思われる。なお、MZRは主として腎排泄性であり、腎機能低下例に関してはこの点を考慮して減量を考えなければならない。

補助療法については、2002年の指針とほぼ同様である

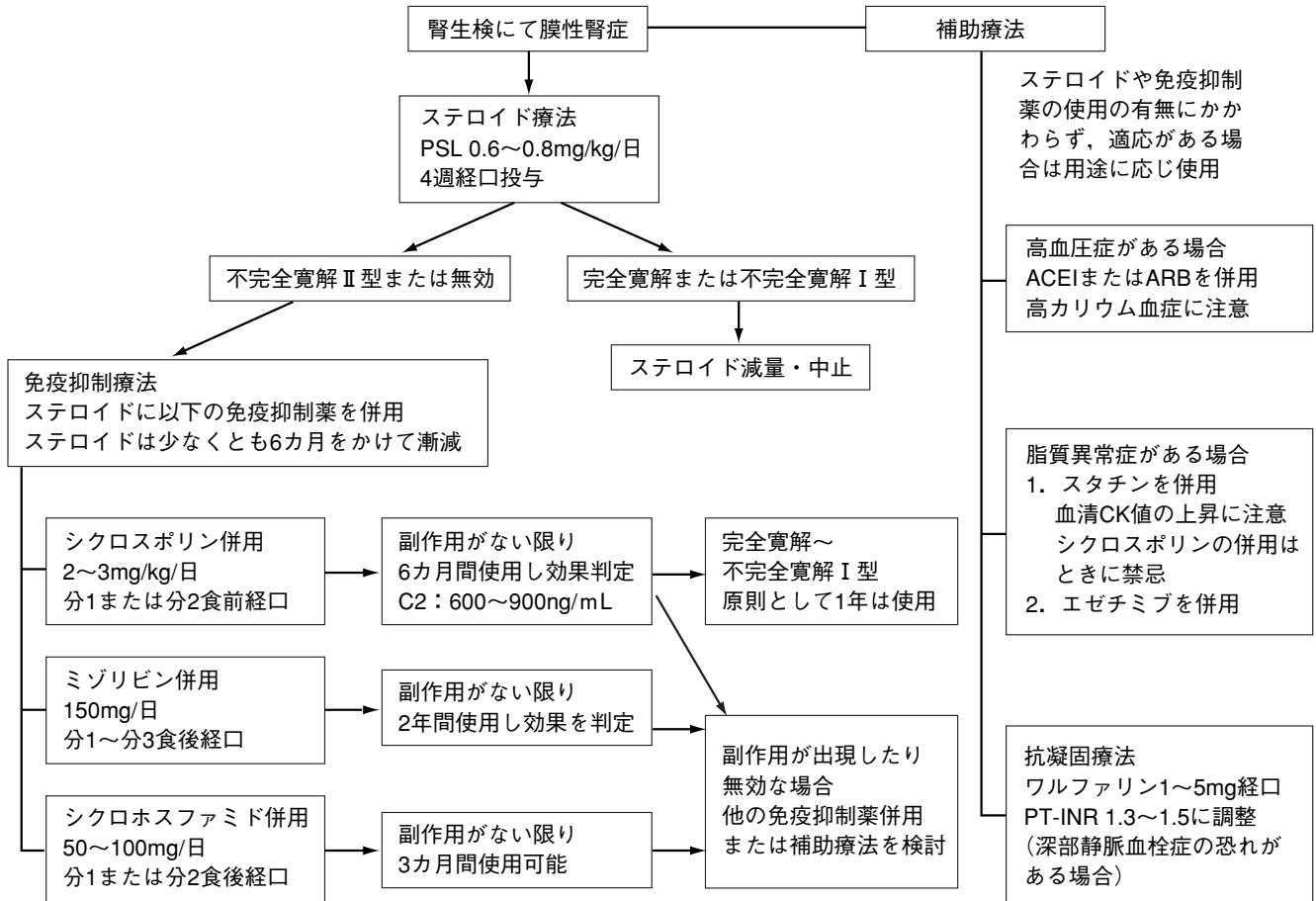


図 2 膜性腎症の治療アルゴリズム(ネフローゼ症候群診療指針より)(文献 1 より引用)

が、膜性腎症は高齢者に発症してネフローゼ症候群を呈するので、高血圧症、脂質異常症、動静脈血栓症などを併発しやすい。したがって、これらの合併症により全身状態の悪化や腎障害の進行の恐れがある場合には、ステロイドや免疫抑制薬の使用の有無にかかわらず、降圧薬、脂質異常症改善薬、抗凝固薬などの併用が必要となる。特に降圧薬について、ACEI や ARB は糸球体血圧の低下とともに、抗酸化作用や抗炎症作用もあるといわれており、その積極的な使用が勧められる。しかし、高カリウム血症の出現には十分に注意しなければならない。また、脂質異常症改善薬として、スタチンには血清 LDL コレステロール値の低下のほか、ARB など同様の多面的効果が期待できるので、投与を考慮すべきであるが、横紋筋融解症をきたす恐れがあり、薬剤によっては CyA との相互作用から併用が禁忌である。この点、効果はやや軽度であるが、副作用が少ないエゼチミブも選択薬となる。一方、尿蛋白抑制効果により補助療法に加えられてきたジピダモールのような抗血小板薬は、その効果が明確でなく、最終的に指針から除外され

ることとなった。

### 診療指針における問題点と今後の課題

今回の診療指針では多くの点で改善がなされてきたが、まだ問題点が多い。まず、ステロイド抵抗性、難治性、さらに再発を繰り返すような長期治療依存型ネフローゼ症候群において、ステロイドや免疫抑制薬長期使用の可否が解決されていない。CPA については、生殖抑制や発癌の危険性を考慮して、わが国では3カ月を限度とすることが一般的になっている。また、MZR では概ね2年程度の使用が今回の指針で示された。一方、CyA では高血圧やときに神経障害を誘発する恐れがあるほか、尿細管障害、細動脈硬化、間質線維化など腎基質病変の発生も考慮しなければならないが<sup>7)</sup>、長期使用例が現実には少なくない。この点について、投与量の多い移植の際などには副作用の頻度が高いが、今回の指針でも示されたように、2~3 mg/kg の投与量で C2 が 600~900 ng/mL 程度の範囲であれば、2年間の

使用は可能であるとの専門家によるコンセンサスがある<sup>18)</sup>。しかし、それ以上の期間に関しての使用は今後の課題であり、現時点では、腎機能の定期的な測定と場合によっては腎生検を行うことで監視する必要がある。

生命予後にも影響するような副作用があるにもかかわらず、RCTにおける有効性と薬価の点などから、欧米ではCPAなどのアルキル化薬を第一選択薬として取り上げる傾向にあり、KDIGOにおける診療指針案でもその方向性が示されている。CyAを優先させようとするわが国との間の見解の差は大きいですが、グローバルな観点からその差を縮めるために、今後、国際的な意見の交換を活発に行うべきである。

膜性腎症は高齢者に多く、高血圧や高脂血症に基づく動脈硬化、動静脈血栓症併発の頻度が高いといわれる。そこで、これまでの診療指針では、それらに対する補助療法の有用性が記されてきたが、エビデンスとなる研究はきわめて少ない。尿蛋白や腎機能に及ぼす効果を含めて、今後の研究を期待したい。また、γグロブリン大量療法が有効との研究があるが、本症における感染症併発予防も兼ねてこの治療法の有用性を検証する必要がある。

本特集の他稿でも取り上げられているが、最近、MホスホリパーゼA<sub>2</sub>受容体が膜性腎症の抗原として注目されている<sup>19)</sup>。一方、特発性膜性腎症といえども均一な病態とは言えず、異なる病因が含まれる可能性がある。また、吉本ら<sup>20)</sup>が電顕所見から示したように、発症時期が異なる障害の混在も考えられる。今後、さまざまな病因や発症機序を明らかにするとともに、それぞれに適した治療法の開発が望まれる。

## おわりに

膜性腎症の研究で示されてきた予後や治療の流れを述べ、さらに今般発表されたネフローゼ症候群診療指針の膜性腎症の部分について記した。しかし、未解決の課題が少なくないので、それらに対する研究の発展を期待したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. 松尾清一, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 田口 尚, 横山 仁, 成田一衛, 湯沢由紀夫, 今田恒夫, 鶴屋和彦, 佐藤 博, 清元秀泰, 丸山彰一. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

2. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. Clin Nephrol 1986; 25: 64-69.
3. Laluck BJ Jr, Cattran DC. Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33: 1026-1032.
4. 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. 日腎会誌 2002; 44: 751-761.
5. 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.
6. 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.
7. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. Am J Kidney Dis 1995; 25: 862-875.
8. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1992; 327: 599-603.
9. 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: 444-450.
10. 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: 1484-1490.
11. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3127-3132.
12. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. Am J Kidney Dis 2007; 50: 248-256.
13. 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群研究の足跡. 日腎会誌 2010; 52: 872-876.
14. 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, 渡邊真穂, 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.
15. 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, 安部泰弘, 伊藤建二, 渡邊真穂, 上野雅代. 難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書 進行性腎障害に関する調査研究平成 22 年度総括・分担研究報告書(松尾清一研究代表者). 2011 : 67-74.
16. 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群 治療の展望. 日内会誌 2011 ; 100 : 679-685.
17. 小河原 悟, 久野 敏, 齊藤喬雄. カルシニューリン阻害薬による腎障害 : ネフローゼ症候群維持療法の腎障害. 日腎会誌 2011 ; 53 : 615-619.
18. 御手洗哲也, 齊藤喬雄, 武曾恵理, 両角國男. 特別座談会 “成人ネフローゼ症候群における腎生検の意義とタイミング”. 腎と透析 2010 ; 69 : 499-510.
19. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
20. Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Goshima S, Kida H. Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 148-153.