

ループス腎炎とネフローゼ症候群：診断と治療

Lupus nephritis and nephrotic syndrome : diagnosis and treatment

廣村桂樹 池内秀和 加家壁 健 野島美久

Keiju HIROMURA, Hidekazu IKEUCHI, Ken KAYAKABE, and Yoshihisa NOJIMA

はじめに

腎臓は全身性エリテマトーデス(SLE)における主要かつ重要な標的臓器である。アジア人は白人に比べ腎病変の合併率が高く、SLEの診断時で21~65%、経過中に40~82%で腎病変が出現する¹⁾。腎病変の多くは、免疫複合体が糸球体糸球壁やメサンギウムに沈着し、補体が活性化されることで生じる炎症性病変であり、これをループス腎炎と呼ぶ。ループス腎炎では糸球体糸球壁の障害により、しばしばネフローゼ症候群をきたす。

日本腎生検レジストリー(J-RBR)の2009年、2010年の2年間の集計では、移植腎を除く腎生検7,034例中、ループス腎炎は357例(5.1%)と報告されている²⁾。またJ-RBRでネフローゼ症候群と臨床診断された1,753例中、ループス腎炎は88例(5.0%)であり、ループス腎炎症例におけるネフローゼ症候群は357例中88例で、24.6%となる。よって、わが国で腎生検を施行されるループス腎炎の約1/4がネフローゼ症候群を呈していることになる。

本稿ではネフローゼ症候群の原因の一つであるループス腎炎について解説する。

ループス腎炎の診断

1. ループス腎炎の診断

アメリカリウマチ学会(ACR)のSLEの分類基準や、それを基にしたわが国のSLEの特定疾患認定基準では、「0.5g/日以上持続的蛋白尿、または細胞性円柱の出現」を腎病変の基準としている。SLEではループス腎炎以外にも、抗リン脂質抗体に伴う血栓性病変が生じたり、頻度は少ないな

がら血栓性微小血管症のため腎病変が生じたりすることもある。さらにループス腎炎においてもその組織像は多彩であり、組織型により治療反応性や腎予後が異なることから、腎病変が考えられる場合は、治療前に腎生検を行うことが推奨される。

2. ISN/RPS 分類と腎予後

従来使用されてきたWHO分類は、病変の量的、質的な評価基準の定義が不明確で、施設間の再現性が乏しいことなどが問題点とされてきた。そこでWHO分類を基に、客観的な病変の定義を取り入れたISN/RPS分類が2003年に作成された(表1)³⁾。

ISN/RPS分類では、増殖性腎炎において分節性病変のほうが全節性病変よりも腎予後が不良ではないかという議論のもと、IV型のサブクラスとして、IV-S型(びまん性分節性)とIV-G型(びまん性全節性)が設定されたことより、両者の腎予後に差があるのかが注目された。当教室の92例のループス腎炎を対象に、平均65カ月観察したところ、IV-S型とIV-G型において有意差はみられなかった(図1)⁴⁾。この問題について、われわれと他の国内2施設(金沢大学⁵⁾、岡山大学⁶⁾)の報告も含め、計8件の報告のメタ解析がなされたが、IV-S型とIV-G型の腎予後について有意差はみられていない⁷⁾。一方当教室の検討では、IV-G型について活動性病変のみ(A)と活動性と慢性病変が混在する(A/C)を比較すると、(A/C)が(A)よりも有意に腎予後が不良であることがわかった(図1)。

またISN/RPS分類では、増殖性腎炎と膜性病変が混在する場合は、III+IV型、IV+V型と記載することになった。前述の当教室の解析では、III+IV型、V+V型はそれぞれIII型、IV型に含めて解析していたが、その後、観察期間と症例を増やし、III/IV+V型をmixed typeとして1つの組織型として多変量解析を行ったところ、mixed typeが腎予

表 1 ループス腎炎の ISN/RPS 2003 分類の概略

I 型	微小メサンギウムループス腎炎
II 型	メサンギウム増殖性ループス腎炎*1
III 型	巣状ループス腎炎*2(50%未満の糸球体に管内性・管外性病変)
IV 型	びまん性ループス腎炎*2(50%以上の糸球体に管内性・管外性病変)
	IV-S 型：びまん性分節性*3
	IV-G 型：びまん性全節性*3
V 型	膜性ループス腎炎*4
VI 型	進行した硬化性ループス腎炎(90%以上の糸球体が全節性硬化)

*1増殖性病変がメサンギウムに限局している場合

*2活動性病変(A), 活動性・慢性病変(A/C), 慢性病変(C)を付記する。

*3病変を有する糸球体の 50%以上が分節性病変を示す場合をIV-S 型, 50%以上が全節性病変を示す場合をIV-G 型とする。

*4III 型, IV 型にV 型が併存する場合は, 膜性病変が広範(50%を超える糸球体で, 50%を超える係蹄に病変)であれば, III+V 型, III+IV 型と併記する。(文献 3 より抜粋作成)

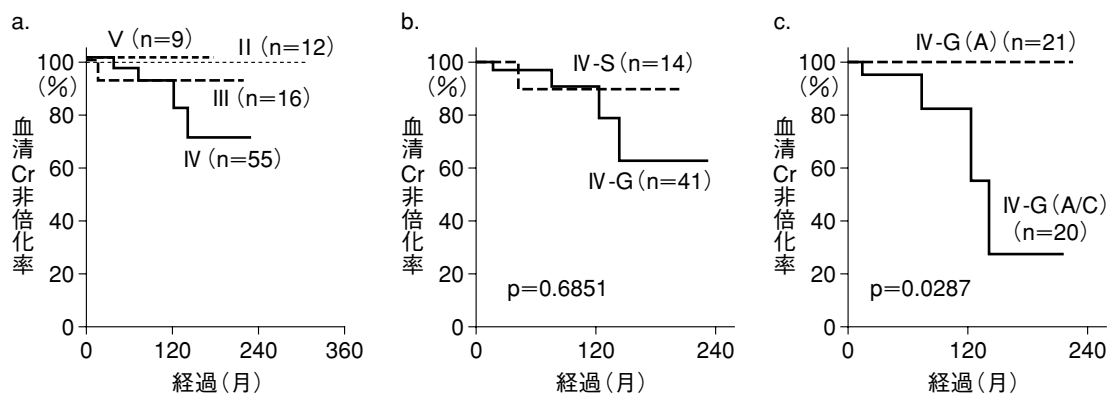


図 1 当教室における ISN/RPS 分類と腎予後との関係(文献 4 より引用)

後不良のリスク因子の一つであることが判明した⁸⁾。これまでの他施設の報告でも, mixed type はIII型, IV型に含めて解析されることが多いが, 治療, 腎予後を検討するうえで注意すべき組織型ではないかと考えている。

3. ISN/RPS 分類とネフローゼ症候群

ループス腎炎の各組織型の頻度ならびにネフローゼ症候群の割合については, 前述の群馬大学⁴⁾と金沢大学⁵⁾の報告に, 金沢医科大学の報告⁹⁾を加えた計 183 例を, 横山らがまとめ報告している¹⁰⁾。183 例中 83 例(45.4%)がネフローゼ症候群であり, 前述の J-RBR のデータより頻度が高い。これらの報告では 1970~80 年代の腎生検例が含まれており, 現在よりもより重症例を中心に腎生検が施行されていたものと思われる。

このループス腎炎 183 例における各組織型の頻度は, I 型 4.9%, II 型 14.8%, III 型 15.8%, IV-S 型 12.0%, IV-G 型 38.8%, V 型 13.7%, VI 型 0%となっている(図 2)。各組織型におけるネフローゼ症候群の割合は, I 型 0%,

II 型 3.7%, III 型 20.7%, IV-S 型 50.0%, IV-G 型 71.8%, V 型 56.0%であり, IV, V 型では半数以上がネフローゼ症候群である。またネフローゼ症候群 83 例中の組織型の頻度は, I 型 0%, II 型 1.2%, III 型 7.2%, IV-S 型 13.3%, IV-G 型 61.4%, V 型 16.9%であり, IV-G 型がネフローゼ症候群の約 6 割を占め, I, II 型はきわめて稀である。

現在, J-RBR の公募研究として, 2007~2012 年に腎生検を施行され, ループス腎炎として登録された 887 例(うち ISN/RPS 分類記載有 372 例)の臨床, 組織データについて, 当教室が中心となり解析を行っている。わが国で最近腎生検が施行されているループス腎炎症例の詳細を, 後日報告したい。

ループス腎炎の治療

1. ループス腎炎の診療ガイドラインの現況

最近, 海外のいくつかの組織より, ループス腎炎の診療

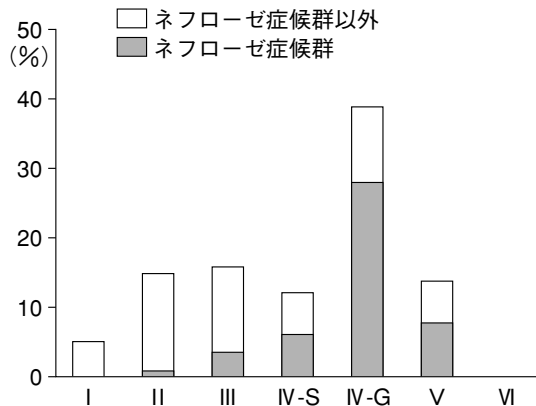


図 2 国内 3 施設におけるループス腎炎の組織型の頻度とネフローゼ症候群の割合
(文献 4, 5, 9 より報告されたループス腎炎計 183 例について, 文献 10 の表を基に作図)

に関するガイドライン・リコメンデーション(以下, ガイドライン)が発表された^{11~14)}。ACR, KDIGO, 欧州リウマチ学会と腎臓透析移植学会の合同組織 (EULAR/ERA-EDTA), アジアループス腎炎ネットワーク (ALMN)からの

ものである。各ガイドラインは, これまでのループス腎炎の臨床試験の成績を基に作成されたものであり, 概ね同様の治療方針が推奨されている。しかしエビデンスが不十分な部分は各委員の意見が取り入れられ, また, 各ガイドラインがターゲットとする人種, 民族に適合するように配慮されていることより, 若干の相違がみられる。

2. これまでの主要な臨床試験の成績—寛解導入療法

ガイドラインの詳細を述べる前に, まずその基になる主要な臨床試験の成績について概説する。寛解導入療法に関して, 主に増殖性ループス腎炎を対象とした試験を表 2, 膜性ループス腎炎を対象とした試験を表 3 に示す。

1960 年代より米国 NIH において, 活動性増殖性ループス腎炎を対象として, 副腎皮質ステロイド薬(以下, ステロイド)と免疫抑制薬に関する一連のランダム化比較試験 (RCT) が施行され, その結果が 1980~1990 年代に報告された。これらの RCT でステロイド単独に対して, cyclophosphamide (CY) 間欠静注療法 (IVCY) の有効性が示され, NIH 方式の IVCY 療法が確立した¹⁵⁾。しかし, 本治療では試験期間中に早期閉経 52 %がみられるなど¹⁵⁾, 若い女性が多い

表 2 診療ガイドラインの基になる主要な臨床試験の成績—増殖性ループス腎炎*1の寛解導入療法—

試験名 (筆頭著者) 報告年・文献	地域	方法	治療法	n	治療前値		主要エンドポイントの結果	結論
					S-Cr (mg/dL)	尿蛋白 (g/日・g/gCr)		
Gourley 1996・文献 15	米国	RCT	mPSL	27	1.13±0.14	4.5±0.9	約 5 年間の累積寛解率*3 mPSL 26 % vs IVCY 48 %, vs mPSL+IVCY 61 %	mPSL 群 劣る
			IVCY*2	27	1.20±0.11	3.7±0.6		
			mPSL+IVCY*2	28	1.13±0.09	3.7±0.5		
Chan 2000・文献 17	香港	RCT	MMF	21	1.2±0.6	5.8±4.6	12 カ月間の累積 CR 率 MMF 81 % vs 経口 CY 76 %	有意差 なし
			経口 CY*4	21	1.2±0.3	3.7±1.7		
ELNT 2002・文献 16	欧州 19施設	RCT	高用量 IVCY*5	46	1.21±0.76	3.2±2.4	中央値 41.3 カ月間の治療失敗率*7 高用量 16 % vs 低用量 20 %	有意差 なし
			低用量 IVCY*6	46	1.09±0.54	2.9±2.4		
Ginzler 2005・文献 18	米国	RCT	MMF	71	1.06±0.52	4.1±3.1	24 週後の CR 率 MMF 22.5 % vs IVCY 5.8 %	MMF 群 優れる
			IVCY*8	69	1.08±0.49	4.4±3.5		
ALMS 2009・文献 19	世界 20カ国	RCT	MMF	185	1.23±1.10	4.1±4.2	24 週後の治療奏効率*9 MMF 56.2 % vs IVCY 53.0 %	有意差 なし
			IVCY*8	185	1.05±0.64	4.1±3.2		

*1一部, 膜性ループス腎炎症例を含む。

*2CY 0.5~1 g/m²/月(白血球数, 腎機能で投与量調整)を 6 回施行後, 3 カ月毎に 2 年間以上施行

*3寛解: 尿 RBC<10/hpf, 尿蛋白<1 g/日, 血清 Cr 倍化なし。なお本試験では他に 2 つの主要エンドポイントあり

*4CY 2.5 mg/kg/日を 6 カ月投与し, 以後 azathioprine に変更

*5CY 0.5 g/m²/月より開始し, 白血球数で調整し最高量 1.5 g/回を 6 回施行後, 3 カ月毎に 2 回施行, 計 8 回

*6CY 0.5 g/2 週, 計 6 回, 以後 azathioprine に変更

*7治療失敗: 6 カ月後の治療無反応, ステロイド抵抗性の再燃, 血清 Cr 倍化

*8CY 0.5~1 g/m²/月(白血球数, 腎機能で投与量調整)を 6 回施行

*9治療奏効: 尿蛋白/Cr 比 ≥ 3 では<3に減少, <3<では 50 %以上の減少, かつ血清 Cr の安定化($\pm 25 %$)または改善

RCT: randomized controlled trial, mPSL: methylprednisolone pulse therapy, IVCY: intravenous cyclophosphamide pulse therapy

MMF: mycophenolate mofetil, CY: cyclophosphamide, CR: complete remission

表 3 診療ガイドラインの基になる主要な臨床試験の成績—膜性ループス腎炎の寛解導入療法—

試験名 (筆頭著者) 報告年・文献	地域	方法	治療	n	治療前値		主要エンドポイントの結果	結論
					S-Cr (mg/dL)	尿蛋白 (g/日・g/gCr)		
Austin 2000・文献 20	米国	RCT	PSL 単独	15	80* ¹	5.7* ²	12 カ月間の累積 CR 率 PSL 27 % vs IVCY 76 % vs CsA 83 %	PSL 単独 劣る
			IVCY	15	80* ¹	5.0* ²		
			CsA	12	89* ¹	5.8* ²		
Radhakrishnan 2002・文献 21	Ginzler らの米国での試験 (US)と ALMS 試験におけ る V 型単独症例を対象に プール解析		MMF(US)	13	0.81±0.17	5.2±2.7	MMF と IVCY 群の 6 カ月 後の蛋白尿の変化率の差を 主要エンドポイントとして 解析し、有意差なし	有意差 なし
			IVCY(US)	11	0.69±0.16	5.8±4.6		
			MMF(ALMS)	29	0.79±0.26	5.0±3.3		
			IVCY(ALMS)	31	0.77±0.29	5.8±3.7		

*¹eGFR(mL/min/1.73 m²), 中央値, *²中央値

RCT : randomized controlled trial, PSL : prednisolone, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy,

CsA : cyclosporine A, CR : complete remission, MMF : mycophenolate mofetil

ループス腎炎では問題となる。副作用軽減のため、より低用量での使用を検討した Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT) が欧州で行われ、低用量でも高用量の IVCY と同様の治療効果が得られることがわかった¹⁶⁾。本試験における低用量 IVCY は、後述するガイドラインでも Euro-Lupus 方式の IVCY 療法として採用されている。

一方、香港のグループより、mycophenolate mofetil (MMF) が経口 CY とほぼ同様の寛解導入効果を示すことが 2000 年に報告された¹⁷⁾。その後、米国で施行された Ginzler らの試験では、MMF のほうが NIH 方式の IVCY よりも 24 週後の完全寛解 (CR) 率が優れていたが¹⁸⁾、世界 20 カ国で施行された ALMS 試験では、24 週後の治療奏効率において有意差はみられなかった¹⁹⁾。この ALMS 試験では、黒人やヒスパニックにおいてアジア人、白人に比べて IVCY の有効性が低く、治療効果に人種、民族差があることが明らかとなった。Ginzler らの試験では黒人+ヒスパニックが 76 % であり¹⁸⁾、MMF が有効であったものと考えられている。

膜性ループス腎炎 (V 型単独) に関しては、米国 NIH の Austin らが 2 g/日以上尿蛋白を有する症例を対象に、prednisolone (PSL) 単独、IVCY, cyclosporine A (CsA) の 3 つの治療を比較し、12 カ月の累積 CR 率において PSL 単独に比べて IVCY と CsA の治療が優れていることを報告した²⁰⁾。また上述の Ginzler らの試験と ALMS 試験より、V 型単独症例だけを抽出したプール解析が施行されたが、尿蛋白や血清 Cr 変化率に関して MMF と IVCY の治療群に有意差はみられなかった²¹⁾。

3. これまでの主要な臨床試験の成績—維持療法

維持療法に関しては、最近 2 つの重要な RCT が報告さ

れている^{22,23)}。1 つは維持療法に関する ALMS 試験で、前述の寛解導入の ALMS 試験で反応良好な患者 227 例を、MMF (2 g/日) または azathioprine (AZA, 2 mg/kg/日) に再ランダム化し比較した。その結果、一次エンドポイントである治療失敗 (死亡、末期腎不全、血清 Cr 倍化、腎炎再燃など) に対して、MMF のほうが有意に優れていた²²⁾。一方、欧州で施行された MAINTAIN 試験では、105 例の患者を対象に Euro-Lupus 方式の IVCY による寛解導入後に MMF と AZA による維持療法の比較がなされたが、MMF 群 19 %、AZA 群 25 % に再燃が生じ、一次エンドポイントである再燃までの期間に有意差は認めなかった²³⁾。

4. 最新ガイドラインにおける治療指針

各ガイドラインとも ISN/RPS 分類の組織型に応じた治療方針が示されている。ここではネフローゼ症候群をきたす、III, IV, V 型について述べる。基本的な方針としては、増殖性ループス腎炎 (III, IV 型) では強力な免疫抑制療法を行い、膜性ループス腎炎 (V 型単独) では尿蛋白の多い症例において免疫抑制療法を行うことが推奨されている。なお mixed type (III/IV+V 型) については、III, IV 型と同じ治療指針となっている。III/IV±V 型ならびに V 型単独の寛解導入療法における、各ガイドラインが推奨する免疫抑制療法を表 4, 5 に示す。

III/IV 型±V 型については、中等量以上のステロイドに加えて、MMF または CY (主に IVCY) のいずれかによる免疫抑制療法を行う (表 4)。ステロイドパルス療法に関しては ACR, EULAR/ERA-EDTA では基本的には全例で推奨されるのに対して、KDIGO, ALMN では半月体形成例や腎機能低下例などの重症例に対して推奨される。MMF はアジア人では低用量でも有効性が得られるとの報告もあり、非ア

表 4 増殖性ループス腎炎(III/VI±V型)の寛解導入療法における、各ガイドラインが推奨する免疫抑制療法

	ACR ^{文献 11)}	KDIGO ^{文献 12)}	EULAR/ERA-EDTA ^{文献 13)}	ALMN ^{文献 14)}
副腎皮質ステロイド薬	mPSL パルス(500~1,000 mg, 3日間)施行後, PSL (0.5~1 mg/kg/日) ^{*1}	PSL(0.5~1 mg/kg/日)重症な場合は mPSL パルス	mPSL パルス(500~750 mg, 3日間)施行後, PSL (0.5 mg/kg/日) ^{*2} パルス未施行時 PSL(0.7~1 mg/kg/日)	mPSL パルス(250~1,000 mg, 3日間)施行後 ^{*3} , PSL (0.5~0.6 mg/kg/日) パルス未施行時 PSL(0.8~1 mg/kg/日)
免疫抑制薬(第一選択)	MMF(2~3 g/日) ^{*4} IVCY(NIH 方式) ^{*5} IVCY(Euro-Lupus 方式) ^{*6}	IVCY(NIH 方式) ^{*5} IVCY(Euro-Lupus 方式) ^{*6} 経口 CY MMF(3 g/日まで)	MMF(目標 3 g/日) IVCY(Euro-Lupus 方式) ^{*6}	MMF(1.5~2 g/日) IVCY 経口 CY

*1半月体がある場合は 1 mg/kg/日

*2高度腎障害あるいは高度な腎外病変を持つ場合は、高用量のステロイド(経口 PSL 0.7~1 mg/kg/日)を使用

*310%以上の糸球体に半月体が存在する場合や、腎炎による腎機能悪化がある場合は、mPSL パルスを施行

*4黒人、ヒスパニックでは MMF が推奨される。また、アジア人では 2 g/日まで

*5CY 0.5~1 g/m²/月, 6 回施行

*6CY 0.5 g/2 週, 6 回施行。重症例では CY 0.75~1 g/m²/月, 6 回施行か経口 CY 2~2.5 mg/kg/日, 3 カ月投与も可
mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone, MMF : mycophenolate mofetil, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy, CY : cyclophosphamide

表 5 膜性ループス腎炎(V型単独)の寛解導入療法における、各ガイドラインが推奨する免疫抑制療法^{*1}

	ACR ^{文献 11)}	KDIGO ^{文献 12)}	EULAR/ERA-EDTA ^{文献 13)}	ALMN ^{文献 14)}
副腎皮質ステロイド薬	PSL(0.5 mg/kg/日)	投与量の記載なし	PSL(0.5 mg/kg/日)	投与量の記載なし
免疫抑制薬(第一選択)	MMF(2~3 g/日)	CY CNI MMF AZA	MMF(目標 3 g/日)	CY CNI MMF AZA

*1ネフローゼレベル(ACR, KDIGO, EULAR/ERA-EDTA), あるいは 2 g/日以上の蛋白尿(ALMN)が存在する場合に、本治療が推奨される。

PSL : prednisolone, MMF : mycophenolate mofetil, CY : cyclophosphamide, CNI : calcineurin inhibitor, AZA : azathioprine

アジア人での目標投与量が 3 g/日であるのに対して、ALMN では 1.5~2 g/日が推奨されている¹⁴⁾。IVCY に関しては、NIH 方式と Euro-Lupus 方式があり、EULAR/ERA-EDTA では後者が基本となり、ACR, KDIGO では併記されている。MMF と IVCY を比べた場合、将来妊娠を希望する女性においては性腺毒性の点より MMF のほうが使用しやすい(ただし催奇性があるため、妊娠中の使用は禁忌)。一方、重症例の長期の腎予後については、これまでの報告などをまとめた解析では、IVCY のほうが MMF よりも優れている可能性が指摘されている²⁴⁾。

V型については、III, IV型に比べマイルドな治療となる

(表 5)。ネフローゼレベルあるいは 2 g/日以上の尿蛋白がみられるときに、ステロイドと免疫抑制薬の併用による治療が推奨されている。第一選択薬は MMF だけのものと、calcineurin inhibitor(CNI)なども含めた複数が併記されているものがある。

維持療法においては、III, IV型では MMF または AZA が推奨されており、寛解導入療法で MMF が有効であった場合は、そのまま MMF の継続を推奨するガイドラインが多い。維持療法では MMF は 1~2 g/日へ減量しての使用が勧められているが、再燃を防ぐためにアジア人では 1 年目は 1.5 g/日未満にはせず、2 年以内は 1 g/日未満にはしな

表 6 活動性ループス腎炎の寛解導入療法における併用療法の試験成績

試験名 (筆頭著者) 報告年・文献	地域	方法	治療	n	治療前値		IV±V型 の割合 (%)	CR 基準		CR 率	
					S-Cr (mg/dL)	尿蛋白 (g/日・ g/gCr)		尿蛋白 (g/日・ g/gCr)	尿沈渣 正常化	6 カ月後 (%)	12 カ月後 (%)
Bao 2008・文献 29	中国	RCT	TAC+MMF	20	0.87±0.21	4.4±2.0	100	<0.4	必要	50.0* ¹	ND
			IVCY	20	0.89±0.30	4.1±1.2	100			5.0	ND
LUNAR 2012・文献 25	北南 アメリカ	二重盲検 RCT	MMF+Placebo	72	1.0±0.5	4.2±3.0	87.5	<0.5	必要	ND	30.6
			MMF+RTX	72	1.0±0.5	3.8±2.8	77.8			ND	26.4
Kagawa 2012・文献 31	日本	Retro	MZR+TAC	8	0.72±0.40	4.6±2.8	12.5	<0.2	不問	87.5	100
Nomura 2012・文献 32	日本	Retro	MZR+TAC	6	0.67±0.20	4.6±5.2	40.0* ²	<0.4	必要	83.3	100
Condon 2013・文献 28	英国	Pro	MMF+RTX (経口ステロイ ド無)	50	1.04* ³	3.73* ³	8.0	<0.44	不問	32.0	52.0
Ikeuchi 2013・文献 30	日本	Retro	TAC	13	0.67±0.20	2.5±2.1	75.0* ²	<0.5	必要	38.5	61.5
			MMF+TAC	16	0.73±0.29	4.6±2.8	75.0			81.2* ⁴	90.9
BMS 2014・文献 26	世界 85 施設	二重盲検 RCT	MMF+Placebo	100	0.9* ³	4.0±3.4	76.8	<0.26* ⁵	必要* ⁵	ND	20.0* ⁶
			MMF+ABT (低)	99	0.8* ³	4.3±8.4	76.8			ND	27.3* ⁶
			MMF+ABT (高)	99	0.8* ³	3.6±2.9	68.0			ND	22.2* ⁶

*¹p=0.001 vs IVCY, *²腎生検未施行者 1 例は除外して計算, *³中央値, *⁴p=0.018 vs TAC

*⁵2 回連続, *⁶累積 CR 率

CR : complete remission, RCT : randomized controlled trial, MMF : mycophenolate mofetil, RTX : rituximab, ND : not determined, Pro : prospective study, ABT : abatacept, TAC : tacrolimus, Retro : retrospective study, MZR : mizoribine

いように ALMN では推奨されている¹⁴⁾。V型についても MMF または AZA が推奨されるが、寛解導入で CNI を使用した場合は、そのまま継続することが推奨される。

なお、MMF は国内では今のところ臓器移植のみに保険適用を持つが、日本リウマチ学会よりループス腎炎に対する MMF の公知申請が行われ、保険適用に向けて検討が進んでいる。

5. 新規治療の試み

これまでの RCT の結果より、III, IV型の治療においては MMF が CY と並んで標準的治療として位置づけられるようになった。しかし、より高い治療効果を目指して、免疫抑制薬と生物製剤を併用したり、複数の免疫抑制薬を併用したりする治療が試みられている。表 6 にこれらの併用療法の治療成績を示す。

生物製剤に関しては、MMF をベースの免疫抑制薬として、rituximab の併用効果を見た LUNAR 試験²⁵⁾あるいは abatacept の併用効果を見た BMS 試験²⁶⁾が施行された。両薬剤とも MMF 単独に対して併用療法の優越性は示されな

かった。しかし、BMS 試験では他の臨床試験に比べて厳しい CR 基準を設定しており、他の研究での CR 基準で再解析すると、abatacept+MMF 群が MMF 単独群に比べて CR 率が有意に優れていることが報告されている²⁷⁾。abatacept+MMF 療法については、BMS 試験に引き続きわが国も含めた第Ⅲ相の国際共同治験が現在進行中である。

また rituximab については、治療開始時のステロイドパルス以外はステロイドを使用しないプロトコールで、III, IV, V型のループス腎炎に対して有効であったことが、英国の Condon らにより報告された²⁸⁾。治療 1 日目と 15 日目に rituximab 投与とステロイドパルス療法を施行するほかは、MMF を単独で使用するプロトコールであり、52 週までに 52% の症例で CR が得られている。単一施設の前向きコホート研究であるが、ステロイドを基本とするこれまでのループス腎炎治療を大きく変える治療法であり、大変興味深い。現在、RITUXILUP 試験として多施設での RCT が企画されている。

免疫抑制薬同士の併用療法に関しては、中国の Bao らが

治療反応不良と考えられているIV+V型のループス腎炎に対して、MMFとTACの併用療法で寛解導入を試みたところ、IVCYと比較して早期の寛解が得られることを報告した²⁹⁾。本療法ではMMFの使用量が1g/日(体重50kg以下では0.75g/日)とMMF単剤投与時の約1/2という特徴もある。われわれの教室でも、数年前より活動性の高いループス腎炎や再発を繰り返す難治例に対して本療法を行っている。それ以前に施行していたtacrolimus(TAC)単独による治療成績とretrospectiveな比較を行って見たところ、MMF+TAC療法のほうがより早期かつ高率にCRを得られ、またそれに伴いステロイドの早期減量も可能であった³⁰⁾。MMFの代わりに、同じくイノシン1リン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害するmizoribine(MZR)を使用した併用療法も試みられており、MZR+TAC療法でも高い寛解率が得られることが、国内の複数の施設より報告されている^{31,32)}。

おわりに

ループス腎炎の治療にMMFが登場し、10数年の歳月を経て、CYと並び活動性ループス腎炎の第一選択薬としてガイドラインに記載されるようになった。しかし若い患者が多いループス腎炎においては、長期的に有効でかつ副作用の少ない治療が求められており、まだ十分とは言えない。生物製剤や免疫抑制薬の組み合わせなどにより、より優れた治療法の開発がさらに進むことを期待したい。

利益相反自己申告：

著者 廣村桂樹、池内秀和、加家壁健、野島美久；研究費・奨学寄付金(アステラス製薬株式会社)、野島美久；講演料(アステラス製薬株式会社)

文献

1. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 159-168.
2. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T, Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. *Japan Renal Biopsy*

- Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 155-173.
3. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 241-250.
4. Hiramatsu N, Kuroiwa T, Ikeuchi H, Maeshima A, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, Nojima Y. Revised classification of lupus nephritis is valuable in predicting renal outcome with an indication of the proportion of glomeruli affected by chronic lesions. *Rheumatology* 2008; 47: 702-707.
5. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, Kitagawa K, Kokubo S, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu K, Sakai N, Furuichi K. The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 2004; 66: 2382-2388.
6. Kojo S, Sada KE, Kobayashi M, Maruyama M, Maeshima Y, Sugiyama H, Makino H. Clinical usefulness of a prognostic score in histological analysis of renal biopsy in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2218-2223.
7. Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, Berden JH. Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 149-154.
8. 池内秀和, 廣村桂樹, 望月かおり, 本橋玲奈, 櫻井則之, 坂入 徹, 金子和光, 前嶋明人, 野島美久. ループス腎炎における腎予後予測因子に関する検討. *日内会誌* 2014; 103(Suppl): 161.(会議録)
9. 奥山 宏, 木村庄吾, 渥美浩克, 井村淳子, 藤本圭司, 近澤芳寛, 中川 卓, 今村秀嗣, 山谷秀喜, 浅香充宏, 友杉直久, 横山 仁. 当院における過去30年間のループス糸球体腎炎の臨床病理学的検討. *日腎会誌* 2009; 51: 44-50.
10. 横山 仁, 奥山 宏. ネフローゼ症候群を伴うループス腎炎. *日腎会誌* 2010; 52: 903-907.
11. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arth Care Res* 2012; 64: 797-808.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Chapter 12: Lupus nephritis. *Kidney Int* 2012; 2(Suppl): 221-232.
13. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dornier T, Doria A, Ferrario

- F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771-1782.
14. Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu ZH, Zhao MH, Lu L, Takeuchi T, Avihingsanon Y, Yu XQ, Lapid EA, Lague-Lizardo LR, Sumethkul V, Shen N, Chen SL, Chan TM. Asian Lupus Nephritis N. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Int J Rheum Dis* 2013 ; 16 : 625-636.
15. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 549-557.
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121-2131.
17. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, Lau CS, Wong AK, Tong MK, Chan KW, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1156-1162.
18. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2219-2228.
19. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1103-1112.
20. Austin HA, 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 901-911.
21. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos, II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 152-160.
22. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1886-1895.
23. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon Garrido E, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis : results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 2083-2089.
24. Rovin BH, Parikh SV, Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM, Hooi LS, Brunetta P, Maciuca R, Solomons N. Lupus nephritis : induction therapy in severe lupus nephritis—should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 147-153.
25. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis : The lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1215-1226.
26. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, Hillson JL, Meadows-Shropshire S, Kinaszczuk M, Merrill JT. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis : a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 379-389.
27. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis : Alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 3660-3665.
28. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, Cairns TD, Lightstone L. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1280-1286.
29. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of Class V + IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 2001-2010.
30. Ikeuchi H, Hiromura K, Takahashi T, Mishima K, Sakurai N, Sakairi T, Kaneko Y, Maeshima A, Kuroiwa T, Nojima Y. Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2013 ; Epub ahead of print.
31. Kagawa H, Hiromasa T, Hara T, Takaki A, Yamanaka R, Sada KE, Makino H. Mizoribine, tacrolimus, and corticosteroid combination therapy successfully induces remission in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 760-766.
32. Nomura A, Shimizu H, Kishimoto M, Suyama Y, Rokutanda R, Ohara Y, Yamaguchi K, Okada M. Efficacy and safety of multitarget therapy with mizoribine and tacrolimus for systemic lupus erythematosus with or without active nephritis. *Lupus* 2012 ; 21 : 1444-1449.