

11

ネフローゼ症候群

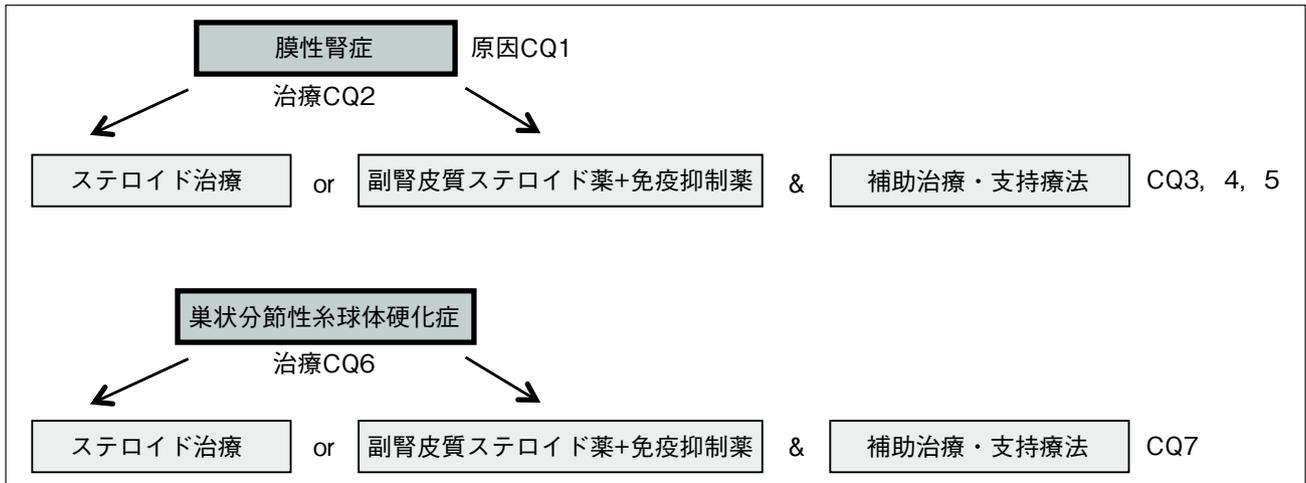


図 ネフローゼ症候群の治療アルゴリズム (内容は該当する CQ を参照)

CQ 1

膜性腎症患者の原因検索のために がんスクリーニングは必要か？

- 日本人の膜性腎症患者における悪性腫瘍の合併頻度は欧米人に比較して低い。
- 原因検索としてのがんスクリーニングの必要性は、個々の症例で検討されるべきである。

背景・目的

二次性膜性腎症の原因疾患として悪性腫瘍があげられるが、膜性腎症と診断された症例に悪性腫瘍のスクリーニングをどこまで行うべきか明らかではない。悪性腫瘍と膜性腎症に関する文献を検索し、合併頻度や臨床背景からがんスクリーニングの意義について検討した。

解説

欧米において、悪性腫瘍に合併する膜性腎症の頻

度は比較的高い。Burstein らは、1975～1994年に腎生検で膜性腎症と診断された107例を後ろ向きに検討し、悪性腫瘍を合併していた症例は9例(8.4%)で、7例は悪性腫瘍の診断6カ月前に蛋白尿が出現していたと報告した¹⁾。Lefaucheur らは、フランスでの1994～2001年の後ろ向き調査で、腎生検時あるいは生検後1年以内に悪性腫瘍を合併した膜性腎症は240例中24例(10%)であり、標準化罹患比は9.8と報告している²⁾。またBjorneklett らは、ノルウェーの腎生検レジストリーとがんレジストリーから1988～2003年に膜性腎症と診断された161例を検討し、9例が腎生検前に、3例が腎生検後半年以内に

悪性腫瘍の合併を診断され(7.5%), 標準化罹患比は腎生検後5年以内で2.2, 腎生検後5~15年で2.3と上昇していた³⁾。これら欧米での報告をまとめると, 膜性腎症全体の約7~10%が悪性腫瘍合併例である。

一方, アジアでは, 中国で1985~2005年に膜性腎症と診断された390例の後ろ向き調査では, 悪性腫瘍の合併率は3.1%と報告されている⁴⁾。日本では, 2012年に日本腎臓学会・腎生検レジストリー(J-RBR)における膜性腎症の集計データ(62.2±14.3歳)が発表された⁵⁾。悪性腫瘍関連の膜性腎症は813例中8例(1.0%)で, 固形がんは前立腺がんと膀胱がんの2例のみであった。J-RBRでは多施設登録によるバイアスが混入している可能性があるが, 日本人の膜性腎症で悪性腫瘍の合併率は欧米人に比べて明らかに低い。わが国における悪性腫瘍の罹患率(地域がん登録全国推計によるがん罹患データ:2006年)は, 膜性腎症の罹患者の同年代(50~75歳)では, 男性で0.3~1.6%, 女性で0.3~0.8%である^{a)}。しかし, 膜性腎症における悪性腫瘍の合併率は上記の罹患率と直接比較できず, 頻度について結論づけることはできない。

悪性腫瘍に伴う膜性腎症の臨床的特徴について, Lefaucheurらは, 悪性腫瘍を合併した膜性腎症24例を性と年齢をマッチさせた特発性膜性腎症と比較し, 腎生検所見で糸球体内に浸潤細胞が多く認められたと報告した²⁾。悪性腫瘍を合併した膜性腎症の特徴的所見として, 今後検証が必要である。

以上より, わが国において悪性腫瘍を合併した膜性腎症は欧米に比べて少ない。しかし, わが国の一般集団との比較は困難な点もあり, がんスクリーニングの推奨については結論づけられない。今後, 日本人の膜性腎症と悪性腫瘍の関連について, より詳細な検討が課題である。

文献検索

PubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, neoplasm)で, 2008年9月~2011年7月の期間で検索した。該当した論文から2008年9月以前の文献を検索し引用した。なお, 日本人の疫学データに関する文献は, 上記期間外の新しいものを引用した。

参考にした二次資料

- a. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター
地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975~2006年)
<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>

参考文献

1. Burstein DM, et al. Am J Kidney Dis 1993; 22: 5-10.(レベル4)
2. Lefaucheur C, et al. Kidney Int 2006; 70: 1510-7.(レベル4)
3. Bjorneklett R, et al. Am J Kidney Dis 2007; 50: 396-403.(レベル4)
4. Zeng CH, et al. Am J Kidney Dis 2008; 52: 691-8.(レベル4)
5. Yokoyama H, et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16: 557-63.(レベル4)

CQ 2

特発性膜性腎症の寛解導入に副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用は推奨されるか?

推奨グレード B 副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法は, ステロイド抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入に有効なため, 推奨する。

背景・目的

特発性膜性腎症の治療において, 1970年代~1990年代の欧米のメタ解析では副腎皮質ステロイド薬に比較してアルキル化薬が完全寛解率を増加させるこ

とが示され, また, 近年のRCTでは副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用の有用性が報告されている。一方, わが国における特発性膜性腎症のコホート研究では, 診断から1カ月以内に経口副腎皮質ステロイド薬が86.1%, シクロスポリンが

38.9%、シクロホスファミドが3.9%に使用されており(重複あり)、寛解導入に副腎皮質ステロイド薬単独療法もしくはシクロスポリンとの併用療法が多く用いられていた^{a)}。ただし、これらの治療法と副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法のどちらが優れているかは明らかでない。

解 説

1. 介入研究によるエビデンス

特発性膜性腎症には自然寛解例が存在することや、免疫抑制薬は重篤な副作用が発現する可能性があることから、特発性膜性腎症に対する免疫抑制療法は、高度の尿蛋白を呈する症例や腎機能障害の進行のリスクが高い症例に行われてきた。そのなかでアルキル化薬は過去の RCT から有効性が認められてきた薬剤である。ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症に対して、1966~2003 年の網羅的文献検索から 18 件の RCT を抽出し、1,025 例を対象としてメタ解析が行われた¹⁾。副腎皮質ステロイド薬単独で有効性は認められず、アルキル化薬はプラセボ、無治療および副腎皮質ステロイド薬単独に比較し、寛解導入に有効であった。しかし、このメタ解析では腎機能障害の進行抑制効果は認められていない。アルキル化薬としてはクロラムブシルとシクロホスファミドの有効性はほぼ同等と考えられ、副作用はシクロホスファミドのほうが軽微であるとされている^{1,2)}。また今回の検索では、副腎皮質ステロイド薬とシクロスポリンとの併用療法とシクロホスファミドとの併用療法とを比較した RCT は見当たらなかった。2007 年に報告された RCT では、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 93 例を対象とし、平均 11 年間の観察期間で副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドの併用療法は保存的療法に比較して有意な寛解率の上昇、腎機能障害の進行抑制効果を示した³⁾。これらの研究で用いられた併用プロトコールは、メチルプレドニゾンパルス 1g×3 日間 + 経口プレドニゾン 0.4mg/kg/日×27 日間、引き続きシクロホスファミド 2.5mg/kg/日×30 日間を 1 ケールとして、計 3 ケールを行うもので、ヨーロッパにおける標準的治療となっている。

2. 非介入研究によるエビデンス

さらに、RCT とは異なった調査研究で副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法の有効性を支持する報告が散見される。オランダの全国調査では、腎機能低下や高度のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症のハイリスク症例に対して副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法を積極的に導入している地域では、近年、特発性膜性腎症による透析導入の割合がほかの地域に比較して低下していると報告された⁴⁾。また、高度の蛋白尿を呈する特発性膜性腎症 124 例に対して行われた副腎皮質ステロイド薬あるいはアルキル化薬の治療成績を後ろ向きに調査し、人工ニューラルネットワークを用いたモデル解析で評価を行うと、副腎皮質ステロイド薬単独はアルキル化薬併用(シクロホスファミド、クロラムブシル)に比べて治療の無効性が高かったと報告された⁵⁾。また今回の検索では、副腎皮質ステロイド薬とシクロスポリンとの併用療法とシクロホスファミドとの併用療法を比較した非介入研究は見当たらなかった。

3. わが国におけるエビデンス

わが国では特発性膜性腎症の長期予後に関して、厚生労働省特定疾患調査研究班による後ろ向き調査研究(ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 949 例)の結果が 2002 年に報告された^{b,6)}。最終観察時の完全寛解率は 42.1%で、全体の 10 年、20 年腎生存率はそれぞれ 90.3%、60.5%と良好であり、副腎皮質ステロイド薬単独療法は保存的療法と比較して有意に腎機能障害の進行を抑制した。しかし、ステロイド単独療法と副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法との間には有意差は認められなかった。一方、Eriguchi らは、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症 103 例を対象に副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法による前向き単独介入試験を行った⁷⁾。最終観察時の完全寛解率は 75.7%、10 年、20 年腎生存率はそれぞれ 98.5%、88.6%であり、厚生労働省調査研究の副腎皮質ステロイド薬単独療法、シクロホスファミド併用療法よりも良好な治療成績であり、経過中にシクロホスファミドによると考えられる悪性腫瘍の合併は

認められていない。

4. 特発性膜性腎症に対する副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬併用療法

これらの結果により，副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミド併用療法は特にネフローゼ症候群が持続するハイリスク症例に対して有効性が高いと思われる。ただし，わが国では副作用の懸念からシクロホスファミド投与を避け，上述の2002年の厚生労働省調査研究班による後ろ向き調査研究結果^{b,6)}に基づいて，副腎皮質ステロイド薬単独療法が第一選択とされる傾向が強い。2011年に発表された診療指針でも副腎皮質ステロイド薬単独療法が第一選択として推奨されているが^{b)}，日本人における副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性の評価には今後RCTによる検討が必要である。またこの診療指針では，第二選択となる併用療法に用いられる免疫抑制薬として，シクロホスファミド，シクロスポリンとミゾリビンが並列に提示されている^{c)}。安全性から後二者が好んで選択される傾向にあるが，シクロホスファミドには特発性膜性腎症の寛解導入および腎機能障害進行抑制に対する有効性を示すエビデンスが示されており，選択肢として考慮されるべきである。この診療指針にあげられているシクロホスファミドを併用する治療プロトコールでは，プレドニゾロン0.6~0.8mg/kg/日×28日間の治療を行っても不完全寛解II型もしくは無効な場合に，シクロホスファミド50~100mg/日×3カ月の併用を行うとされている^{c)}。

以上より，本CQに対する回答としては，わが国の現状を踏まえて，副腎皮質ステロイド薬抵抗性の難治性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症の寛解導入に，副腎皮質ステロイド薬とシクロホス

ファミドの併用療法は推奨されるとした。腎機能が低下した症例に対するアルキル化薬の有効性は文献により異なるが，副作用が発現する可能性が高くなり注意が必要である。

文献検索

PubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, cyclophosphamide)で，2008年9月~2011年7月の期間で検索した。2008年9月以前の文献に関してはCKD診療ガイドライン2009から引用した。参考にした二次資料のうちで検索期間以降のものは，わが国からの報告として重要なために採用した。

参考にした二次資料

- 今井圓裕. 難治性ネフローゼ症候群分科会. 進行性腎障害に関する調査研究. 平成24年度総括・分担研究報告書(松尾清一主任研究者)(印刷中)
- 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;44:751-61.
- 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.

参考文献

- Perna A, et al. Am J Kidney Dis 2004;44:385-401.(レベル1)
- Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998;9:444-50.(レベル2)
- Jha V, et al. J Am Soc Nephrol 2007;18:1899-904.(レベル2)
- Hofstra JM, et al. Nephrol Dial Transplant 2008;23:3534-8.(レベル4)
- Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2010;64:633-8.(レベル4)
- Shiiki H, et al. Kidney Int 2004;65:1400-7.(レベル4)
- Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009;24:3082-8.(レベル4)

CQ 3

特発性膜性腎症患者の血栓予防にワルファリン療法は推奨されるか？

推奨グレード C1 ネフローゼ症候群が持続する特発性膜性腎症に合併する血栓症の予防のため、ワルファリン療法を推奨する。

背景・目的

ネフローゼ症候群で血栓症の頻度が高いことが報告されているが、特発性膜性腎症において血栓症の予防のためにワルファリン療法を行うべきかについては明らかでない。

解説

ネフローゼ症候群では血栓促進因子の増加、血栓抑制因子の減少、線溶系の活性低下により血栓塞栓症が生じやすく、下肢の深部静脈血栓症や腎静脈血栓症から肺血栓塞栓症などの重篤な合併症を併発する危険性が高い。ネフローゼ症候群と血栓塞栓症の疫学については、米国における 1979～2005 年にネフローゼ症候群を対象とした後ろ向き大規模調査で、深在性静脈血栓症と肺塞栓症の頻度が高いことが示された¹⁾。オランダにおける 1995～2004 年のネフローゼ症候群と診断された 298 症例(膜性腎症 24%)の後ろ向きコホート研究では、ネフローゼ症候群の静脈・動脈血栓塞栓症の年間発症率は 1.02%、1.48%と高く、追跡開始半年以内では、それぞれ 9.85%、5.52%(それぞれ一般集団の 140 倍、50 倍)とさらにリスクが上昇することが示され、静脈血栓塞栓症では尿蛋白量/血清アルブミン値が有意な予測因子であった²⁾。低アルブミン血症を呈するネフローゼ症候群については、血清アルブミン値 2.0 g/dL 以下の 89 例に対して肺シンチグラフィおよび肺動脈造影が行われ、32%に肺塞栓症が無症候性に存在することが報告された³⁾。また膜性腎症については、ネフローゼ症候群のなかで腎静脈血栓症の頻度が最も高い原疾患(平均 37%)であるとされている⁴⁾。

膜性腎症に対する予防的なワルファリン療法に対

する意義が、モデル解析により検討されている。血栓塞栓症と出血性合併症の発生率を仮定した決定分析では、膜性腎症に対して予防的にワルファリン療法を行った群は、行わなかった群に対して血栓塞栓症が 68%減少したと報告された⁵⁾。また、同様に膜性腎症における深部静脈血栓症、腎静脈血栓症、肺塞栓症の発症率とワルファリンによる出血性合併症の発症率を仮定し、予防的なワルファリン療法の有用性に対してマルコフモデルによる決定分析が行われた⁶⁾。ネフローゼ症候群が持続する 50 歳膜性腎症の仮想患者に 2 年間のワルファリン療法を行った場合、平均余命が 2.5 カ月延長することが示された。しかし、モデル解析では仮定する血栓塞栓症と出血性合併症の発生率によっては異なる結果が算出される可能性があり、慎重な解釈が必要である。

以上より、ネフローゼ症候群が持続する特発性膜性腎症のワルファリン療法については、血栓塞栓症の予防効果が出血性合併症のリスク増加を上回ると考えられるが、現在までのところ RCT によるエビデンスがないため、推奨グレードは C1 とした。個々の患者で低アルブミン血症の程度や血栓塞栓症の既往、ワルファリン療法に対する禁忌などを考慮し、適応を決定することが必要と考えられる。また現時点のエビデンスからは、PT-INR の管理目標値は設定できなかった。

文献検索

PubMed(キーワード: membranous glomerulonephritis, thrombosis)で、2008 年 9 月～2011 年 7 月の期間で検索した。2008 年 9 月以前の文献に関しては CKD 診療ガイドライン 2009 から引用した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Kayali F, et al. Am J Med 2008 ; 121 : 226-30.(レベル 4)

2. Mahmoodi BK, et al. Circulation 2008 ; 117 : 224-30.(レベル 4)

3. Cherng SC, et al. Clin Nucl Med 2000 ; 25 : 167-72.(レベル 4)

4. Singhal R, et al. Thromb Res 2006 ; 118 : 397-407.(レベル 4)

5. Bellomo R, et al. Nephron 1993 ; 63 : 240-1.(レベル 4)

6. Sarasin FP, et al. Kidney Int 1994 ; 45 : 578-85.(レベル 4)

CQ 4**特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療に
スタチン投与は推奨されるか？****推奨グレード B** 特発性膜性腎症患者の脂質異常症の治療に，スタチン投与を推奨する。**背景・目的**

脂質異常症はネフローゼ症候群の主たる徴候であり，またネフローゼ症候群の治療薬として用いられるステロイドやシクロスポリンによっても脂質異常症が助長される。長期間にわたり脂質異常症が持続すると，冠動脈疾患や脳梗塞などのCVDのリスクを高めるだけでなく，糸球体硬化や腎内の動脈硬化性変化を促進させることなどで腎機能低下の危険因子にもなりうるといわれている。HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は現在，LDLコレステロール値を最も効果的に低下させる薬剤である。

解説

特発性膜性腎症患者の脂質異常症に対してスタチン投与を行うことでCVDを予防しうるか否かを検証した報告は見当たらなかったが，脂質異常症自体へのスタチンの治療有効性は報告されている。Raynerらは，17例のネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症患者に対して，シンバスタチンおよび食事療法併用群と食事療法単独群を前向き比較試験で検討し，シンバスタチン併用群で有意な総コレステロールおよびLDLコレステロールの低下がみられたことを報告している¹⁾。また20例の膜性腎症によるネフローゼ症候群患者をプラバスタチン20mg/日投与群とプラセボ群に分け，血清脂質とともに腎血行動態を検討した報告では，プラバスタチン

投与群で総コレステロールの有意な低下とともにイヌリンクリアランスおよびパラアミノ馬尿酸クリアランスの上昇がみられており，脂質異常症の腎血行動態への影響がスタチンで改善したことが示唆されている²⁾。その他，膜性腎症を含むネフローゼ症候群患者の脂質異常症に対して，スタチン投与の安全性および有効性が複数報告されている³⁻⁹⁾。さらに，スタチン投与による内皮細胞機能改善¹⁰⁾や，血栓塞栓症予防効果などが報告されている¹¹⁾。

わが国の特発性膜性腎症患者の50%以上が65歳以上の高齢発症であり，CVDのリスクが高いこと，また脂質異常症がCVDの危険因子として重要であり，スタチンによる治療効果が大きいことから，特発性膜性腎症患者の脂質異常症にスタチン投与は推奨される。脂質の管理目標値としては，LDL-C 120mg/dL未満またはnon-HDL-C 150mg/dL未満を推奨する(第14章CQ1参照)。注意すべき点として，シクロスポリンはスタチンの血中濃度を上昇させ横紋筋融解症などの副作用を生じる危険があり，一部のスタチンでは併用が禁忌となっている。

文献検索

PubMed(キーワード:nephrotic syndrome, statin, statins, HMG-CoA reductase inhibitor, HMG-CoA reductase inhibitors)にて2011年7月までの文献検索を行った。またハンドサーチによる文献を追加した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Rayner BL, et al. Clin Nephrol 1996 ; 46 : 219-24.(レベル 3)
2. Fuiano G, et al. Nephron 1996 ; 73 : 430-5.(レベル 3)
3. Valdivielso P, et al. Nephrology (Carlton)2003 ; 8 : 61-4.(レベル 4)
4. Gazarin S, et al. J Nephrol 2002 ; 15 : 690-5.(レベル 4)
5. Matzkies FK, et al. Am J Nephrol 1999 ; 19 : 492-4.(レベル 4)
6. Olbricht CJ, et al. Kidney Int 1999 ; 71 (Suppl) : S113-6.(レベル 2)
7. Brown CD, et al. Am J Kidney Dis 1995 ; 26 : 170-7.(レベル 3)
8. Thomas ME, et al. Kidney Int 1993 ; 44 : 1124-9.(レベル 2)
9. Shibasaki T, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1993 ; 35 : 1243-8.(レベル 4)
10. Dogra GK, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 550-7.(レベル 4)
11. Resh M, et al. Thromb Res 2011 ; 127 : 395-9.(レベル 4)

CQ 5

高血圧を伴う特発性膜性腎症に RA 系阻害薬は推奨されるか？

推奨グレード B 高血圧を伴う特発性膜性腎症の蛋白尿を減少させるため、RA 系阻害薬を推奨する。

背景・目的

高血圧症は膜性腎症の合併症として頻度が高く、進行因子としても報告されている。そのため高血圧症を有する場合は、減塩などの食事療法とともに降圧薬を積極的に投与することが勧められている。糖尿病性腎症において RA 系阻害薬は蛋白尿を減少させ腎機能低下を抑制する効果があることが知られている。また、慢性糸球体腎炎や腎硬化症などでも抗蛋白尿効果および腎保護効果があることが示されている。ネフローゼ症候群においても、RA 系阻害薬の抗蛋白尿効果が期待され、現在わが国において広く用いられている。

解説

膜性腎症の治療の中心は免疫抑制療法であるが、抗蛋白尿効果と腎機能障害の進行抑制効果を期待し RA 系阻害薬が補助療法として広く用いられている。ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対して、これらの薬剤の蛋白尿減少効果をプラセボと比較した RCT はない。しかし、Polanco らは 328 例のネフローゼ症候群を呈した膜性腎症で、初期治療として

免疫抑制療法を行わなかった症例における自然寛解や長期予後の予測因子に関するコホート研究を行い、1 日蛋白尿が 8 g 未満の場合では RA 系阻害薬投与は自然寛解率を高める可能性があるとして報告している¹⁾。その他、膜性腎症を含む患者群に対する介入試験として RA 系阻害薬を投与した検討では、寛解には至らないものの蛋白尿は有意に減少したとする結果が多数報告されている²⁻¹⁰⁾。以上より、免疫抑制薬の投与の有無にかかわらず、抗蛋白尿効果を期待し特発性膜性腎症患者に RA 系阻害薬を投与することは妥当と考えられる。なお RA 系阻害薬は降圧薬であることから、回答としては、高血圧を伴う特発性膜性腎症の蛋白尿を減少させるため、RA 系阻害薬を推奨するとしたが、実際には正常血圧患者においても蛋白尿の減少が期待される。

■ 文献検索

PubMed(キーワード: idiopathic membranous nephropathy, membranous nephropathy, ACE inhibitor, ACEI, angiotensin II receptor blocker, ARB)にて 2011 年 7 月までの文献検索を行った。またハンドサーチによる文献を追加した。

■ 参考にした二次資料

なし。

■ 参考文献

1. Polanco N, et al. J Am Soc Nephrol 2010 ; 21 : 697-704.(レベル 4)
2. Kosmadakis G, et al. Scand J Urol Nephrol 2010 ; 44 : 251-6.(レベル 2)
3. Iimura O, et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2003 ; 45 : 439-44.(レベル 4)
4. Prasher PK, et al. J Assoc Physicians India 1999 ; 47 : 180-2.(レベル 4)
5. Ruggenti P, et al. Am J Kidney Dis 2000 ; 35 : 381-91.(レベル 4)
6. Praga M, et al. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 2576-9.(レベル 4)
7. Rostoker G, et al. Nephrol Dial Transplant 1995 ; 10 : 25-9.(レベル 4)
8. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 1992 ; 7(Suppl 1) : 91-6.(レベル 3)
9. Thomas DM, et al. Am J Kidney Dis 1991 ; 18 : 38-43.(レベル 4)
10. Kincaid-Smith P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002 ; 17 : 597-601.(レベル 2)

CQ 6

巣状分節性糸球体硬化症の寛解導入に 副腎皮質ステロイド薬単独療法は推奨されるか？

推奨グレード B 巣状分節性糸球体硬化症の初回の寛解導入には、副腎皮質ステロイド薬単独療法を推奨する。

推奨グレード B 巣状分節性糸球体硬化症の副腎皮質ステロイド薬抵抗例には、シクロスポリンと少量副腎皮質ステロイド薬の併用療法を推奨する。

背景・目的

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の治療に関しては、初期治療に対する反応性が予後規定因子として重要である。ネフローゼ症候群から脱却できない症例の予後が極めて不良であるのに対して、不完全寛解 I 型以上まで改善した症例の予後は比較的良好である。そのため、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な治療が行われる。

初期治療として、一般的には副腎皮質ステロイド薬単独療法が行われ、副腎皮質ステロイド薬抵抗性の場合には免疫抑制薬が併用されることが多い。また、近年は副腎皮質ステロイド薬大量投与に伴う副作用をできるだけ軽減するため、免疫抑制薬の併用をより早期から開始し、副腎皮質ステロイド薬の減量を図るのが一般的となりつつある。

解説

ネフローゼ症候群を呈する成人の FSGS の寛解導入治療に関して、副腎皮質ステロイド薬単独療法の有効性が観察研究において示されている^{1,2)}。Troyanov らは、ネフローゼ症候群を呈する FSGS 患者の完全寛解、部分寛解、寛解非導入と腎機能低下率や腎機能予後との関連などに関するコホート研究を行い、部分寛解は腎機能低下率および腎機能予後の独立した予測因子であり(ハザード比:0.48, 95%CI:0.24-0.96)、0.7 mg/kg もしくは 50 mg/日以上の高用量プレドニゾン投与は完全寛解および部分寛解の導入率と相関し、寛解導入に高用量副腎皮質ステロイド薬投与が有効であることを示している¹⁾。初期の副腎皮質ステロイド薬治療への反応性が予後規定因子となることも考慮すると、現時点でわが国におけるネフローゼ症候群を呈する FSGS の寛解導入を目指した初期治療で、中等量以上の副腎皮質ステロイド薬単独投与を行うことは妥当と考えられる。

一方、副腎皮質ステロイド薬単独の初期治療に抵

抗性を示した場合の免疫抑制薬併用療法に関しては、有効性を示す報告が複数みられ、特にシクロスポリンを用いたプロトコールについての報告が多い³⁻⁷⁾。プレドニゾン単独投与と比較しシクロスポリン 3.5~5.0 mg/kg/日およびプレドニゾン 0.15 mg/kg/日の併用投与が、寛解導入に優れているとするシステムティックレビューも報告されている⁸⁾。しかしシクロスポリンは、投与中止後の再発率が高いことや、長期投与に伴う腎毒性およびさまざまな薬剤との薬物間相互作用などが問題となっている。

その他の免疫抑制薬では、シクロホスファミドなどアルキル化薬やタクロリムスおよびミコフェノール酸モフェチル(MMF)の有用性を検討した報告がある⁹⁻¹³⁾。ネフローゼ症候群を呈する FSGS に対して、MMF および副腎皮質ステロイド薬の併用治療と、副腎皮質ステロイド薬単独治療の比較を行った RCT では、両群で寛解導入率に差はなく併用治療群でより早期に寛解導入され、積算副腎皮質ステロイド薬量もより少なかったとしている。現在わが国において MMF はネフローゼ症候群に適応症はないが、早期からの免疫抑制薬併用の有用性が示唆され、今後の検討が必要である。以上より、現時点でのエビデンスの集積から、副腎皮質ステロイド薬抵抗例にはシクロスポリンと少量副腎皮質ステロイド薬の併用療法が推奨される。

文献検索

PubMed(キーワード: focal segmental glomerulosclerosis, focal segmental glomerular sclerosis, steroid, corticosteroids, prednisolone, prednisone)にて 2011 年 7 月までの文献検索を行った。またハンドサーチによる文献を追加した。

参考にした二次資料

なし。

参考文献

1. Troyanov S, et al. J Am Soc Nephrol 2005 ; 16 : 1061-8.(レベル 4)
2. Agarwal SK, et al. Nephron 1993 ; 63 : 168-71.(レベル 4)
3. Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes P, et al. J Nephrol 2005 ; 18 : 711-20.(レベル 4)
4. Cattran DC, et al. Kidney Int 1999 ; 56 : 2220-6.(レベル 2)
5. Lee HY, et al. Clin Nephrol 1995 ; 43 : 375-81.(レベル 4)
6. Walker RG, et al. Nephron 1990 ; 54 : 117-21.(レベル 2)
7. Ponticelli C, et al. Kidney Int 1993 ; 43 : 1377-84.(レベル 2)
8. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 3 : CD003233.(レベル 1)
9. Senthil Nayagam L, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 1926-30.(レベル 2)
10. Westhoff TH, et al. Clin Nephrol 2006 ; 65 : 393-400.(レベル 4)
11. Cattran DC, et al. Clin Nephrol 2004 ; 62 : 405-11.(レベル 4)
12. Martinelli R, et al. Braz J Med Biol Res 2004 ; 37 : 1365-72.(レベル 3)
13. Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 10-8.(レベル 2)

CQ 7

巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に LDL アフェレーシスは推奨されるか？

推奨グレード C1 LDL アフェレーシスは高 LDL コレステロール血症を伴うステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症の尿蛋白減少に有効である可能性があり、適用を考慮してもよい。

背景・目的

難治性ネフローゼ症候群において、LDL アフェレーシスは合併する脂質異常症を改善させるのみでなく、免疫調節を介して蛋白尿減少や腎機能保持に寄与することが期待されており、難治性ネフローゼ症候群を呈する巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に

は保険適用がある。

解説

以前から治療抵抗性の FSGS に対し LDL アフェレーシスを行うことで寛解導入される症例が知られており、1980 年代後半から現在までにその有効性を

示す臨床研究の結果が報告されている^{1~4)}。武曾らのわが国における最近の観察研究では、49例の難治性ネフローゼ症候群に対してLDLアフェレーシスを行い、治療終了4週間以内に53.1%の症例(FSGS症例では51.9%)で尿蛋白が減少した^{a,b)}。現時点では有効性を示す高いエビデンスはないが、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈するFSGSには試みてもよい治療と考えられ、C1レベルで推奨することとした。なおわが国の保険制度では、高LDLコレステロール血症を伴うFSGSによる難治性ネフローゼ症候群に対し、3カ月間に12回以内のLDLアフェレーシスが認められている。

■ 文献検索

PubMed(キーワード:focal segmental glomerulosclerosis, focal segmental glomerular sclerosis, LDL apheresis)にて2011年7月までの文献検索を行っ

た。またハンドサーチによる文献を追加した。参考にした二次資料は検索期間以降のものであるが、わが国からの報告として重要なために採用した。

■ 参考にした二次資料

- a. 武曾恵理. 難治性ネフローゼ症候群分科会. 進行性腎障害に関する調査研究 平成23年度 総括・分担研究報告書. 2012: 36-9.
- b. 武曾恵理, 斉藤喬雄, 腎と脂質研究会. 難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレーシスの前向きコホート研究(POLARIS研究)報告—FGS症例とそれ以外の症例の効果および背景の比較—. Ther Res 2012; 33: 211-3.

■ 参考文献

1. Tojo K, et al. Jpn J Nephrol 1988; 30: 1153-60.(レベル5)
2. Muso E, et al. Nephron 2001; 89: 408-15.(レベル4)
3. Hattori M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1121-30.(レベル5)
4. Muso E, et al. Clin Nephrol 2007; 67: 341-4.(レベル4)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21