

IV 治 療

1

治療に関する CQ

【微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症】

CQ 1

微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレード B 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬は、初回治療において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド薬単独使用は、急性腎障害の悪化抑制に有効であり考慮される。

推奨グレード なし ステロイドパルス療法は、重篤な腸管浮腫があり経口ステロイドの内服吸収に疑問がある場合は考慮してもよい。

要 約

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)では、初回治療として通常ステロイド療法が行われているがその有効性を検討した。微小変化型ネフローゼ症候群に対する経口ステロイド療法は寛解導入に有効性が高く、90%以上の反応率を示す。ステロイドパルス療法は、腸管浮腫など経口ステロイドの内服吸収に疑問がある病態での使用を考慮してもよい。

背景・目的

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)では、初回治療として通常ステロイド療法が行われている。尿蛋白減少や腎機能低下抑制にステロイド療法が有効であるかどうかを検討した。

解説

平成22年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針や、2012年のKDIGOガイドラインによれば、通常プレドニゾロン20~30mg/日を投与する。頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗性でプレドニゾロンに加えて、免疫抑制薬を追加投与する(他項に譲る)。これら初期治療に対するメタアナリシス¹⁾やRCT^{2~4)}

ン 0.8~1 mg/kgBW/日相当(最大 60 mg/日)で開始され、成人の場合小児より反応性は緩徐であるものの、早ければ2~4週間程度で尿蛋白量減少の効果が現れ、また腎機能低下抑制に有効であるとしている。その後は2~4週ごとに5~10 mgずつ漸減し5~10 mg/日に達したら最少量で1~2年程度継続中止する。再発例では、初回治療と同量と投与期間の治療、あるいは初回治療より減量したプレドニゾロン 20~30 mg/日を投与する。頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗性でプレドニゾロンに加えて、免疫抑制薬を追加投与する(他項に譲る)。これら初期治療に対するメタアナリシス¹⁾やRCT^{2~4)}

があり、成人例の報告^{3,4)}では、腎機能に差はみられなかつたが、尿蛋白を有意に減らしたとしている。また観察研究^{5~10)}では、特に小児と成人⁵⁾、18歳~50歳の若者と50歳以降の成人⁶⁾、30歳未満と30歳以上⁸⁾を比較検討しているが、ステロイド反応性および腎機能予後においては同等としている。ただし、**若年者のほうに再発が多くみられている^{8,9)}**。ただし、これらの研究は観察研究であり症例バイアスが結果に影響している可能性は否定できない。また成人の特徴としては¹⁰⁾、ときに急性腎不全となり、高血圧症を合併し腎機能が低下する場合もあるとしている。このような場合もステロイド治療により腎機能回復が得られることがある。ほかに副腎皮質ステロイド療法なしでシクロホスファミドのみの初期治療がなされた報告があるものの、ステロイド療法群の反応率90%以上^{8,9)}に比べ、8例中7例の完全寛解、治療反応率87.5%とやや低め¹¹⁾である。なお諸外国では、成人微小変化型ネフローゼ症候群で経口ステロイド療法に比べ、ステロイドパルス療法で副作用は少ないが、寛解導入に有意差はないとされていた^{7,12)}。しかし、わが国の観察研究¹³⁾では、**成人微小変化型ネフローゼ症候群においてのステロイドパルス療法は、経口ステロイド療法より早期に治療効果がみられたとしているが、再発率が多かったと報告しているため注意が必要である。**一方で、日本人MCNSを対象としたステロイドパルス治療と経口ステロイド薬30mg/日による無作為比較試験では寛解率に差はなかつたと報告されている¹⁴⁾。SLE患者におけるステロイドパルス療法では大腿骨頭壞死が多いと報告されているので副作用にも注意が必要である¹⁵⁾。これらを踏まえ、**ステロイドパルス療法は重篤な腸管浮腫などがあり経口ステロイドの内服吸収に疑問がある場合は考慮してもよいと考える。**また、ステロイドパルス療法以外に、経口投与量より投与量を増やした静注ステロイド療法を選択する

ことも1つの手段である。ただし、どの程度経口ステロイド量より增量すべきか一定の見解がない(CQ15参照)。

●文献検索

PubMed(キーワード: minimal change nephrotic syndrome, nephrotic syndrome, steroid therapy, pulse steroid therapy vs steroid therapy)にて2012年7月に期間を限定せず文献検索を行った。またハンドサーチで論文を選択しました。

●参考にした二次資料

- #1. ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. KDIGO: Kidney Int suppl 2012; 2: 177-80.

●引用文献

1. Gipson DS, et al. Pediatrics 2009; 124: 747-57.(レベル2)
2. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD001533.(レベル2)
3. Black DA, et al. Br Med J 1970; 3: 421-6.(レベル2)
4. Coggins CH. Trans Am Clin Climatol Assoc 1986; 97: 18-26.(レベル2)
5. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201.(レベル4)
6. Tse KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316-20.(レベル4)
7. Palmer SC, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD001537.(レベル2)
8. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.(レベル4)
9. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-12.(レベル4)
10. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986; 29: 1215-23.(レベル4)
11. Al-Khader AA, et al. Clinical Nephrology 1979; 11: 26-30.(レベル4)
12. Imbasciati E, et al. Br Med J 1985; 291: 1305-8.(レベル2)
13. Fukudome K, et al. Nephrology 2012; 17: 263-8.(レベル4)
14. 東條静雄, 他. 腎と透析 1994; 36: 1053-64. (レベル2)
15. Nagasawa K, et al. Lupus 2005; 14: 385-90.(レベル3)

CQ 2

微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスボリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスボリンとステロイドの併用は、ステロイド抵抗性あるいは再発例において尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制効果は明らかでない。

● 要 約

ステロイド抵抗性あるいは再発例の微小変化型ネフローゼ症候群に対してシクロスボリンとステロイドの併用は、ステロイド単独と比較して尿蛋白減少、寛解までの期間短縮に有効である。腎機能低下抑制効果に関するエビデンスは見当たらない。

● 背景・目的

小児の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)を含むネフローゼ症候群については、国内外においてメタ解析^{1,2)}やランダム化比較試験^{3~5)}などエビデンスレベルの高い臨床試験が報告されており、シクロスボリンの有効性はほぼ確立されている。ステロイド抵抗性あるいは再発例に対する有効性を検討した。

● 解説

成人 MCNS を対象にシクロスボリンの有効性を検証したメタ解析は存在しない。小児のネフローゼ症候群の約 90%が MCNS であるのに対して、成人では 10~25% にすぎないことも、成人でランダム化比較試験の実施が困難な理由の 1 つである。成人 MCNS については 2 つのランダム化比較試験が報告されている。シクロスボリンとシクロホスファミドの臨床効果を比較した小児・FSGS を含むステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に関する小規模ランダム化比較試験³⁾では、2 年後のシクロスボリン群の寛解維持率は 25% (成人 50%)、シクロホスファミド群 63% (成人 40%) とシクロスボリンはシクロホスファミドに劣るもの、両群で試験開始前と比べ再発回数やステロイド投与量の減少が認められている

($p < 0.001$)。また、わが国から報告された 19 歳以上の MCNS 再発例に対するランダム化比較試験⁶⁾では、シクロスボリンとステロイド (0.8 mg/kgBW/日) 併用療法群では、ステロイド単独療法群 (1.0 mg/kgBW/日) と比較し、再発後 2 週目の尿蛋白量の有意な減少 ($p = 0.02$) と寛解までの期間短縮 ($p = 0.006$) が認められた。しかし、シクロスボリンの MCNS に対する腎機能低下抑制に関するエビデンスは見当たらない。

● 文献検索

PubMed(キーワード：“nephrotic syndrome” OR “minimal change disease”) AND “cyclosporine” AND (“randomized” OR “meta-analysis” OR “systematic review”) で、2012 年 7 月に期間を限定せず検索した。

● 引用文献

1. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010 : CD003594. (レベル 2)
2. Durkan AM, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 1919~27. (レベル 1)
3. Ponticelli C, et al. Nephrol Dial Transplant 1993 ; 8 : 1326~32. (レベル 2)
4. Niaudet P. Pediatr Nephrol 1992 ; 6 : 1~3. (レベル 2)
5. Ishikura K, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 1167~73. (レベル 2)
6. Eguchi A, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 124~9. (レベル 2)

CQ 3

巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は、初回治療において尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

推奨グレード なし ステロイドパルス療法は、腸管浮腫が顕著な重症例で考慮されることがある。

● 要 約

巣状分節性糸球体硬化症に対して、経口ステロイド療法は初回治療において 20~50%台の寛解導入率を示し有効である。ただし、組織亜型によってステロイドの有効性が異なる。ステロイド抵抗性の例では免疫抑制薬の併用が必要である。

● 背景・目的

比較的難治性といわれる巣状分節性糸球体硬化症でも、通常副腎皮質ステロイド療法が行われている。尿蛋白減少や腎機能低下抑制に副腎皮質ステロイド療法が有効であるかどうかを検討した。

● 解説

難治性ネフローゼ症候群の原因として一次性ネフローゼ症候群のなかでも治療に難渋する疾患の1つである。平成22年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針や2012年のKDIGOガイドラインによれば、通常初期治療としてプレドニゾロン1 mg/kgBW/日相当(最大60 mg/日)または隔日2 mg/kgBW/日相当(最大120 mg/日)を少なくとも4週間投与することを推奨している。再発例、比較的頻回ではない再発例ではプレドニゾロン治療とシクロスボリンの併用を選択する。また頻回再発例、ステロイド依存例、ステロイド抵抗例ではシクロスボリン2.0~3.0 mg/kgBW/日を副作用がない限り6カ月間使用し、少なくとも1年は使用、あるいはミゾリビン150 mg/日を副作用がない限り2年間使用する、またはシクロホスファミド50~100 mg/日を副作用がない限り3カ月間使用可能とする。それらの初期治療による尿蛋白減少

および腎機能低下抑制のRCTはないが、観察研究が数多くある^{1~12)}。それらの報告のうち、特に成人の場合^{1,5,7,8)}では、初回治療において副腎皮質ステロイド療法による完全寛解は20~50%台に達し、不完全寛解も合わせると50~60%台となる^{1,5)}。腎機能予後を改善させるためには尿蛋白減少こそが治療目的といえる^{1,3~7)}。腸管浮腫が顕著で腸管からのステロイド吸収障害が懸念される重症例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ステロイドパルス療法が試みられることがある。小児のデータではあるが、メチルプレドニゾロンパルス療法だけでもある程度の寛解率を得ることができると報告されている¹³⁾。しかし、成人では十分なデータはない。

一方非ネフローゼ型や二次性でのステロイド療法を支持するデータはない。ただし自然寛解もあり、tip lesion variant(糸球体尖部型)、腎機能保持症例、尿蛋白量が比較的少ない症例で5~23%にみられる。ステロイド抵抗性は、collapsing variant(虚脱型)にみられ、RCTはないもののシクロスボリン²⁾、ミゾリビン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬併用が必要といわれている。

● 文献検索

PubMed(キーワード: focal segmental glomerulo-

sclerosis, steroid therapy)にて2012年7月に期間を限定せず文献検索を行った。以降の文献も重要なものはさらに選び、その選択された文献を査読し、CQに関連が薄いものは除外した。また、ハンドサーチで論文を選択し、368件の文献より、タイトルおよび抄録で12件の論文を抽出した。

● 参考にした二次資料

- #1. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. KDIGO: Kidney Int suppl 2012; 2: 181-5.

● 引用文献

- 1. Troyanov S, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1061-8.(レベル4)

2. Goumenos DS, et al. Nephron Clin Pract 2006; 104: c75-82.(レベル4)
3. Pei Y, et al. Am J Med 1987; 82: 938-44.(レベル4)
4. Stirling CM, et al. QJM 2005; 98: 443-9.(レベル4)
5. Korbet SM, et al. Am J Kidney Dis 1994; 23: 773-83.(レベル2)
6. Banfi G, et al. Clin Nephrol 1991; 36: 53-9.(レベル4)
7. Cattran DC, et al. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-9.(レベル4)
8. Rydel JJ, et al. Am J Kidney Dis 1995; 25: 534-42.(レベル4)
9. Hari P, et al. Pediatr Nephrol 2001; 16: 901-5.(レベル4)
10. Kirpekar R, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1143-52.(レベル4)
11. Chang JW, et al. Pediatr Int 2007; 49: 349-54.(レベル4)
12. Pena A, et al. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1875-80.(レベル4)
13. Tune BM, et al. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 824-32.(レベル4)

CQ 4

巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスボリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレード C1 ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスボリンは、ステロイド併用により尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制効果も期待される。

● 要 約

成人の巣状分節性糸球体硬化症に対して、シクロスボリンとステロイド併用は寛解導入に対して有効である。腎機能低下抑制効果のエビデンスは少ないが期待できる。ただし、長期使用における腎毒性の問題は未解決である。

● 背景・目的

小児の巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)を含むステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(SRNS)については、国内外においてメタ解析^{1,2)}やランダム化比較試験^{3~5)}などエビデンスレベルの高い臨床試験が報告されており、シクロスボリンの有効性はほぼ確立されている。成人FSGSに対するシクロスボリン単独療法が尿蛋白減少や腎機能低下抑制に有効であるかどうかを検討した。

● 解説

ステロイド抵抗性のFSGSにおいて、カルシニューリン阻害薬と低用量ステロイドの併用療法は、寛解導入および腎機能保持に有効であると考えられる^{6~9)}。成人のFSGSに対するシクロスボリンの有効性に関しては、メタ解析⁹⁾において、シクロスボリン(3.5~5.0 mg/kgBW/日)と低用量ステロイド(0.15 mg/kgBW/日)併用療法群がステロイド単独療法群に比し、有意に寛解導入に優れていること

が報告されている。小児例も含むステロイド抵抗性症例を対象に、支持療法群との寛解率、尿蛋白量を比較したランダム化比較試験⁶⁾では、シクロスボリン群で有意に寛解率が高く($p<0.001$)、6カ月後の尿蛋白量も少なかった。同様に、SRNSを対象としたシクロスボリン・低用量ステロイド併用療法群とステロイド単独群のランダム化比較試験⁷⁾においても、26週後の寛解率はシクロスボリン併用療法群で70%，ステロイド単独療法群で4%とシクロスボリン併用群で有意に高かった($p<0.001$)。一方、治療抵抗例を対象に、クロラムブシルとの寛解導入率、長期腎生存率を比較したランダム化比較試験¹⁰⁾では、両群とも6割以上が寛解し、4年後の腎生存率も83%と良好であった。

これらの結果より、ステロイド抵抗性のFSGSでは低用量ステロイドとシクロスボリンの併用療法が、プラセボもしくはステロイド単独療法と比べて寛解導入において優れ、また、腎機能保持についても現時点で期待できる最善の治療法として推奨される。ただし、長期投与による腎毒性の問題や、シクロスボリン投与中止後の高頻度の再発⁷⁾、さらにはほかの免疫抑制薬に対する優位性、有害事象の検証、適切な投与期間、用量、投与法などさまざまな課題を解決する治療プロトコールについては、依然

として検討の余地があり、今後のエビデンス集積が期待される。

●文献検索

PubMed [("nephrotic syndrome" OR "focal segmental glomerulosclerosis") AND "cyclosporine" AND ("randomized" OR "meta-analysis" OR "systematic review")] で、2012年7月に期間を限定せず検索した。83件の文献より10論文を抽出した。

●引用文献

1. Hodson EM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2010(11) : CD003594.(レベル1)
2. Durkan AM, et al. Kidney Int 2001 ; 59 : 1919-27.(レベル1)
3. Ponticelli C, et al. Nephrol Dial Transplant 1993 ; 8 : 1326-32.(レベル2)
4. Niaudet P, et al. Pediatr Nephrol 1992 ; 6 : 1-3.(レベル2)
5. Ishikura K, et al. Kidney Int 2008 ; 73 : 1167-73.(レベル2)
6. Ponticelli C, et al. Kidney Int 1993 ; 43 : 1377-84.(レベル2)
7. Cattran DC, et al. Kidney Int 1999 ; 56 : 2220-6.(レベル2)
8. Eguchi A, et al. Nephrol Dial Transplant 2010 ; 25 : 124-9.(レベル2)
9. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008(3) : CD003233.(レベル1)
10. Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 10-8.(レベル2)

CQ 5

頻回再発型ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレードC1 成人の微小変化型ネフローゼ症候群あるいは巣状分節性糸球体硬化症で頻回再発型ネフローゼ症候群を示す症例に対するシクロスボリン、シクロホスファミドの追加は、尿蛋白減少に有効であり推奨する。

推奨グレードC1 ミゾリビンは、小児頻回再発型ネフローゼ症候群の再発率抑制には有効であるが、成人の頻回再発型ネフローゼ症候群においては尿蛋白減少に有効であるか明らかではない。しかし、症例により使用が考慮される。

推奨グレードなし シクロスボリン、シクロホスファミド、ミゾリビンの追加は腎機能低下抑制に有効であるか明らかでない。

● 要 約

経口ステロイド治療中の成人頻回再発型ネフローゼ症候群に対して、シクロスボリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少効果がある。しかし、ミゾリビンに関する効果は不明である。蛋白尿が消失することで腎機能保持は期待されるが、これらの免疫抑制薬の直接的な腎機能保護に関するエビデンスはない。

● 背景・目的

成人では微小変化型ネフローゼ症候群の20～30%程度が頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群に分類され、わが国のネフローゼ症候群診療指針では、再発時にステロイドを增量し、再発予防とステロイドを減量する目的でシクロスボリン、ミゾリビン、シクロホスファミド〔薬事承認上は適応外であるが、公知申請制度によりエンドキサン錠(50)はネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン薬による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限り保険適用である〕などの免疫抑制薬の併用を推奨している^{#1)}。そこで成人の微小変化型ネフローゼ症候群、あるいは巢状分節性糸球体硬化症における頻回再発型ネフローゼ症候群に対して免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であるか検討した。

● 解説

1. シクロスボリン、シクロホスファミド

成人の頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群を対象としたステロイド薬と免疫抑制薬の併用あるいは追加投与による尿蛋白減少、腎機能低下抑制の検討を主目的にしたランダム化比較試験はなく、シクロスボリンとシクロホスファミドの効果を比較したPonticelliらによるランダム化比較試験(微小変化型、あるいは巢状分節性糸球体硬化症以外の組織診断例は除外)の一部で解析されているのみである¹⁾。

Ponticelliらは試験開始前2年間シクロスボリンを含む免疫抑制薬を投与されていない成人(16歳以

上)11例を含む66例のネフローゼ症候群を対象として、プレドニゾロン(1 mg/kgBW/日)の投与により6週間以内に完全寛解導入とし、その後シクロホスファミド投与群(2.5 mg/kgBW/日、8週間)とシクロスボリン投与群(5 mg/kgBW/日を9カ月間投与し、以降毎月25%減量し、12カ月で中止)の2群間で寛解維持率、再発率などを比較した¹⁾。試験開始2年後の寛解維持率は61%(22/36例)、頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群を含むシクロホスファミド投与群で63%〔成人例では60%(3/5例)〕、33%(5/15例)に頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群を含むシクロスボリン投与群では25%〔成人例では50%(3/6例)〕であった。また、免疫抑制薬開始前後での平均再発回数はシクロホスファミド投与群で3.36回/年から0.66回/年へ、シクロスボリン投与群で4.11回/年から0.47回/年へ有意に減少し、さらに免疫抑制薬開始前後でのステロイド投与量もシクロホスファミド投与群で尿蛋白量が196.1 mg/kgBW/日から34.6 mg/kg/BWに、シクロスボリン投与群で156.1 mg/kgBW/日から10.6 mg/kg/BWに有意な減少がみられた。これらの結果からシクロスボリン、シクロホスファミドの追加により尿蛋白減少が期待できることが示唆される。また完全寛解、不完全寛解Ⅰ型の腎予後がよいことから尿蛋白減少が期待できるシクロホスファミドあるいはシクロスボリンの追加は腎機能低下抑制の観点からも期待できると推測される。しかし、上記ランダム化比較試験は対象とした成人症例数が少なく、また頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群に限った明確な解析がなされていない点などその解釈には慎重を要する。

そのほかシクロホスファミドに関しては、Makら

が51例の成人の微小変化型ネフローゼ症候群を対象にした長期予後に関する後ろ向き観察研究の一部で、シクロホスファミド(2~2.5 mg/kg/日連日8週間)を投与した5例の頻回再発型(2回以上)のうち4例がシクロホスファミド治療後平均観察期間9.1年の間寛解状態を維持したことを報告している²⁾。またNolascoらは89例の成人発症微小変化型ネフローゼ症候群の長期経過に関する後ろ向き観察研究の一部で、23例の頻回再発型を含む36例のシクロホスファミド投与例(うち11例でプレドニゾロン併用)では寛解維持期間が長く、その66%が5年間以上寛解状態を維持したことを記述している³⁾。これらのエビデンスレベルは高くないが、上記Ponticelliらによるランダム化比較試験の結果を支持するものである。

欧米では2.5~3.0 mg/kgBW/日を8週間使用するが、わが国では副作用防止の観点から50~100 mg/日で8~12週間投与することが多い。

2. ミゾリビン

小児の頻回再発型ネフローゼ症候群を対象としたランダム化比較試験ではプレドニゾロン(1.0~2.0 mg/kg、28日間)にミゾリビン(4 mg/kgBW/日)あるいはプラセボをそれぞれ48週間併用追加投与した場合、ミゾリビン併用群の10歳以下の群で再発率がより低下したと報告されている⁴⁾。また小児の頻回再発型ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、

プレドニゾロンと高用量ミゾリビン(10~15 mg/kgBW/日分2、週2回投与)併用療法も試みられており、再発回数の減少、副腎皮質ステロイド薬投与量の減少効果が報告されている⁵⁾。しかし、成人例でのミゾリビンに関するエビデンスは高用量投与を含めほとんどなく、その有効性は明らかではない。しかし、症例報告として成人ステロイド依存例において尿蛋白減少を認めたとする報告がある⁶⁾。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, frequently relapsing, immunosuppressive treatment)で2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

1. 松尾清一、他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

●引用文献

1. Ponticelli C, et al. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1326-32.(レベル2)
2. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201.(レベル4)
3. Nolasco F, et al. Kidney Int 1986; 29: 1215-23.(レベル4)
4. Yoshioka K, et al. Kidney Int 2000; 58: 317-24.(レベル2)
5. Fujieda M, et al. Clin Nephrol 2008; 69: 179-84.(レベル5)
6. Doi T, et al. Clin Nephrol 2008; 69: 433-5.(レベル5)

CQ 6

ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対する免疫抑制薬の併用は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレードC1 ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対する経口低用量ステロイドへのシクロスボリン(3.5 mg/kgBW/日)の追加併用は、尿蛋白減少および腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

推奨グレードなし そのほかの免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうかは明らかでない。

●要約

ステロイド抵抗性の成人巣状分節性糸球体硬化症に対して、シクロスボリンの追加には尿蛋白減少効果がある。寛解例では腎機能低下抑制効果もみられる。しかし、クロラムブシリル、ミコフェノール酸モ

フェチルの追加にはシクロスボリン以上の尿蛋白減少効果はなく、これらの免疫抑制薬の直接的な腎機能保護に関するエビデンスもない。

● 背景・目的

わが国のネフローゼ症候群診療指針では、十分量のステロイド単独治療を行い1カ月後の判定で完全寛解(尿蛋白<0.3 g/日)または不完全寛解Ⅰ型(0.3 g/日≤尿蛋白<1.0 g/日)に至らない場合をステロイド抵抗性ネフローゼ症候群と定義しており、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症では、シクロスボリン、ミゾリビン、シクロホスファミド〔薬事承認上は適応外であるが、公知申請制度によりエンドキサン錠(50)はネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン薬による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限り保険適用である〕などの免疫抑制薬の追加、併用投与を推奨している^{#1,2)}。そこでステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であるか検討した。

● 解説

1. シクロスボリン

免疫抑制薬併用効果を検討したメタ解析では、シクロスボリンと低用量ステロイド併用群が副腎皮質ステロイド単独群に比し、有意に寛解導入に優れていることが示されている¹⁾。しかし、このメタ解析は解析対象を必ずしもステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に限定しておらず、また全解析でもわずか4報、シクロスボリンについては下記Cattranらの1報のみを対象に行われたものである。このため十分なエビデンスは得られず、最終的にはシクロスボリンの尿蛋白減少、腎機能保持効果についてはさらに大規模で長期の比較試験が必要であると結論づけている。

成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたステロイドと免疫抑制薬の併用あるいは追加投与の尿蛋白減少、腎機能低下抑制効果を検討した

ランダム化比較試験はきわめて限られるが、Cattranらの報告は参考となる。Cattranらはプレドニゾロン(1 mg/kgBW/日、連日)8週間投与により寛解導入できなかった成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(巣状分節性糸球体硬化症)49例を対象として、プレドニゾロン〔0.15 mg/kg(最大15 mg)〕とプラセボを26週間投与するプレドニゾロン単独群と、プレドニゾロン〔0.15 mg/kg(最大15 mg)〕とシクロスボリン(3.5 mg/kgBW/日12時間ごと1日2回)を26週間投与するシクロスボリン併用群の2群間での尿蛋白、腎機能の推移に関するランダム化比較試験を報告した²⁾。26週間の治療終了時点での完全寛解(1日尿蛋白0.3 g以下)率、部分寛解(1日尿蛋白3.5 g以下でかつ治療開始時の50%以下)率はシクロスボリン併用群で12%と57%、プレドニゾロン単独群で0%と4%であり、シクロスボリン併用群で有意な尿蛋白減少効果が観察された。しかし、シクロスボリン併用群では52週目までに上記完全寛解例の66%、部分寛解例の40%が再発しており、シクロスボリン中断後の早期再発傾向が明らかであった。また、約4年の平均観察期間中、クレアチニンクリアランス低下速度はシクロスボリン併用群で -5.5 ± 18 mL/分、プレドニゾロン単独群で -23 ± 39 mL/分であり、50%以上のクレアチニンクリアランスの低下もプレドニゾロン単独群の52%に対してシクロスボリン併用群では25%とシクロスボリン併用群で優位な腎機能保持効果が観察された。これらは巣状分節性糸球体硬化症が確認された成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした結果であることから、病理組織診断が巣状分節性糸球体硬化症の例あるいは組織学的には微小変化型であっても治療抵抗性で臨床的に巣状分節性糸球体硬化症が強く疑われる例などに限れば、シクロスボリンの追加、併用投与により尿蛋白減少が期待される。また寛解が維持できた例ではシクロスボリンの併用により腎機能低下抑制も望める。

2. そのほかの免疫抑制薬

わが国では未承認のクロラムブシリル、ミコフェノール酸モフェチルに関するランダム化比較試験の成績が報告されている。いずれもシクロスボリンを対照薬とした試験である。Heeringらは57例のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(巢状分節性糸球体硬化症)を対象としてシクロスボリン(5 mg/kgBW/日)連日6カ月間投与群とプレドニゾロン(15 mg/kgBW/日)とクロラムブシリル(0.1~0.4 mg/kgBW/日)連日6~12週間投与群の2群間での尿蛋白減少効果を比較検討した³⁾。プレドニゾロンとクロラムブシリル併用群では寛解維持が困難であり、プロトコールに従い最終的にクロラムブシリル併用群全例でシクロスボリンが投与されたことから、クロラムブシリルにはシクロスボリンを上回る尿蛋白減少効果は期待し難い。

またGipsonらは成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(巢状分節性糸球体硬化症)を含む138例(ただし18歳未満93例、尿蛋白<2 g/日33例を含む)を対象としてシクロスボリン(5~6 mg/kgBW/日)投与群、ミコフェノール酸モフェチル(25~36 mg/kgBW/日、最大2 g/日)+デキサメサゾン[0.9 mg/kgBW/日、週初め2日(毎週1~8週、2週ごと10~26週、4週ごと30~50週)]投与群の2群間での尿蛋白減少効果を比較検討した⁴⁾。なお両群ともに試験開始初期6カ月間はプレドニゾロン(0.3 mg/kgBW/日、隔日6カ月間)が併用された。

【膜性腎症】

CQ 7

ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推薦グレードC1 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは支持療法は、一部の症例では非ネフローゼレベルまで尿蛋白減少がみられ考慮してもよい。

推薦グレードなし 長期的な視点からは腎機能低下抑制は期待できない。

治療開始12カ月時点での寛解率はシクロスボリン併用群で46%、ミコフェノール酸モフェチル+デキサメサゾン併用群で33%と両群間に有意差はなく、また腎機能に関しても78週時点でシクロスボリン併用群、ミコフェノール酸モフェチル+デキサメサゾン併用群のそれぞれ14%、11%が死亡もしくは腎不全に陥っており、ステロイド薬とミコフェノール酸モフェチルの併用にはシクロスボリンの併用を上回る尿蛋白減少効果や腎機能低下抑制は期待し難いことが示唆される。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, steroid resistant, immunosuppressive treatment)で、2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
2. 佐々木成, 他. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.

●引用文献

1. Braun N, et al. Cochrane Database Syst Rev 2008(3): CD003233.(レベル1)
2. Catrnan DC, et al. Kidney Int 1999; 56: 2220-6.(レベル2)
3. Heering P, et al. Am J Kidney Dis 2004; 43: 10-8.(レベル2).
4. Gipson DS, et al. Kidney Int 2011; 80: 868-78.(レベル2)

● 要 約

ネフローゼ型膜性腎症に対して無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法で、一部の症例に対しては尿蛋白減少効果が得られる。しかし、腎機能低下抑制に優れているとはいえない。特に高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く注意する必要がある。

● 背景・目的

膜性腎症の長期予後に関する報告では30%程度が自然寛解するとされており、また高齢の患者が多いことを考慮すれば、実地臨床上ステロイドや副作用の多い免疫抑制薬の投与を避け、結果として無治療あるいはRA系阻害薬投与などの支持療法のみで経過を観察することもある^{#1)}。そこでネフローゼ型膜性腎症は無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法のみでも尿蛋白減少、腎機能低下抑制を期待できるか検討した。

● 解説

1. 尿蛋白減少

ランダム化比較試験のコントロール群を含めネフローゼ型膜性腎症の無治療自然経過に関する最近の報告はない。しかし、最近PolancoらがRA系阻害薬(ACE阻害薬あるいはARB)非投与109例を含む328例のステロイド、免疫抑制薬非投与ネフローゼ型膜性腎症例を対象としたネフローゼ型膜性腎症の経過に関する後ろ向きコホート研究を報告しており参考となる¹⁾。彼らの報告ではRA系阻害薬非投与群における観察開始1、2、3年後の寛解率〔完全寛解(尿蛋白<0.3 g/日)+部分寛解(尿蛋白<3.5 g/日、血清アルブミン正常)〕は11%、13.8%、19.3%とされている。一方RA系阻害薬投与群における観察開始1、2、3年後の寛解率は22.3%、32.8%、36%としており、特に一日蛋白尿が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報告している。

また、ステロイドや免疫抑制薬非投与下でのネフローゼ型膜性腎症に対するRA系阻害薬の効果につ

いては2つの少數例での検討結果が報告されている。Gansevoortらの報告では3 g/日以上の尿蛋白を呈するステロイドや免疫抑制薬非投与(追加記述)の膜性腎症14例においてリシノプリル投与前後で尿蛋白が 9.8 ± 1.4 g/日から 3.9 ± 0.7 g/日に有意に減少したとしている²⁾。一方、Pragaらの報告では3.5 g/日以上の尿蛋白を18カ月以上認める12例の膜性腎症においてカプトプリル開始から平均 24.4 ± 7.6 カ月の観察期間中に尿蛋白の有意な減少は認められなかつたとされている(投与前 7.0 ± 1.5 g/日、投与後 6.1 ± 3.2 g/日)³⁾。そのほかわが国のステロイド、免疫抑制薬非投与膜性腎症例の経過報告では、免疫抑制療法非施行下で支持治療として抗血小板薬とACE阻害薬の投与が行われた例では平均 6.1 ± 4.4 年の観察期間中、完全寛解、不完全寛解I型、不完全寛解II型、無反応がそれぞれ37.4%(61/161例)、23.0%(37/161例)、19.2%(31/161例)、19.9%(32/161例)であり、ステロイド、免疫抑制薬投与群と比べると、ステロイド、免疫抑制薬非投与群では完全寛解+不完全寛解I型がやや少ないものの、両群間に有意差はなかったとしている⁴⁾。これらの報告からはネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法非投与下におけるRA系阻害薬の効果について統一した結論は得られないが、ネフローゼ型膜性腎症は全く無治療の場合あるいは免疫抑制療法を用いないRA系阻害薬投与の場合、一部の症例で非ネフローゼレベルまでに尿蛋白が減少すると考えられる。高齢者や多数の合併症がありステロイド薬や免疫抑制薬の使用が懸念される症例では、無治療あるいは支持療法にて経過観察することも妥当と思われる。

2. 腎機能低下抑制

上記わが国例での報告ではステロイド、免疫抑制

薬非投与群の8.7%(14/161例)で血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上に上昇し、またステロイド、免疫抑制薬非投与群の腎生存率はステロイド薬投与群に比べ有意に劣るとされている。特に高度の尿蛋白が持続する症例の腎予後は悪く注意する必要がある。

また、少なくとも非ネフローゼレベルまでの有意な尿蛋白減少が腎機能低下抑制の必要条件と考えられることから、ネフローゼ型膜性腎症においては無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法単独治療により腎機能低下抑制を期待することはできない。しかしながら、RA系阻害薬はわが国のネフローゼ症候群診療指針では「補助療法」として位置づけられており、高血圧を合併するなど適応があれば使用を考慮すべきと考えられる。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syn-

drome, idiopathic membranous nephropathy, conservative therapy)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

1. Polanco N, et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 697-704.(レベル4)
2. Gansevoort RT, et al. Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (Suppl 1): 91-6.(レベル3)
3. Praga M, et al. Am J Kidney Dis 1992; 20: 240-8.(レベル5)
4. Shiiiki H, et al. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.(レベル4)

CQ 8

膜性腎症に対するステロイド単独治療は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレードC1 膜性腎症に対するステロイド単独治療は、支持療法と比較して腎機能低下抑制に有効である可能性があり推奨する。

推奨グレードなし 尿蛋白減少に対する有効性は明らかではない。

● 要約

膜性腎症に対して、ステロイド単独治療は無治療群と比較して尿蛋白減少効果に関して優れているとはいえない。日本人を対象とした後ろ向き研究では、ステロイド単独治療、ステロイド+シクロホスファミド併用群、支持療法群の間で寛解率に有意差はない。しかし、前者2つには支持療法群と比較すると腎機能低下抑制効果が認められた。

● 背景・目的

海外では、ネフローゼ型膜性腎症に対してステロイドとアルキル化薬あるいはステロイドとシクロス

ポリンの併用が第一選択薬として推奨されている。ステロイド単独治療が、膜性腎症に対して尿蛋白減少あるいは腎機能低下抑制に有効であるか検討した。

● 解説

膜性腎症に対して、ステロイド単独治療の有効性を無作為前向き比較研究(RCT)で評価した論文は少ないが、Coggins¹⁾、Cattran²⁾、Cameron³⁾らの論文がある。Coggnis らは¹⁾、プレドニゾンを100～150 mgを2カ月間隔日服用した治療群と無治療群でRCTを実施している。その結果では、蛋白尿の寛解率と腎機能低下抑制に関してはプレドニゾン単独治療群が有意に優れていたと報告している。経過観察中、血清クレアチニン5 mg/dLを超えた症例はプレドニゾン単独治療群では34例中1例であったが、無治療群では38例中10例が超えた($p<0.02$)。Cattran らは²⁾、6カ月間プレドニゾン 45 mg/m²隔日投与したステロイド単独治療群と無治療群によるRCTを実施している。その結果では、両群を比較して、8年間の経過観察では蛋白尿の寛解率と腎機能低下速度には有意差はみられなかったとしている。Cameron らは³⁾、約50名ずつの症例をプレドニゾロン隔日6カ月間投与群と無治療群によるRCTを実施している。3年間の経過観察をしているが、やはり蛋白尿の寛解率と腎機能低下速度に関して、両群間に有意差はなかったと報告している。

一方、Shiiki らの⁴⁾厚生省研究班によるわが国の膜性腎症1,066例の後ろ向き調査では、ステロイド単独治療群(357例)、ステロイド+シクロホスファミド併用群(257例)、支持療法群(161例)の3群間で寛解率、腎予後を比較検討している。最終観察時では3群間における完全寛解、不完全寛解、無効例の比率には有意差は認められなかった。しかし、末期腎不全に至る腎予後を比較すると、ステロイド単独治療群とステロイド+シクロホスファミド併用群は支持療法群より末期腎不全に至る症例が有意に少なかった。ただし、ステロイド単独治療群とステロイド+シクロホスファミド併用群の両者における腎予

後の差は認められなかった。

以上の結果より膜性腎症に対してステロイド単独治療は腎機能低下抑制効果があると判断される。尿蛋白抑制効果に関しては、ステロイド単独治療が無治療と比較して必ずしも優れているとはいえない。海外ではRCTによりステロイド単独治療に比してステロイド+アルキル化薬^{5,6)}、ステロイド+シクロスルホリン併用⁷⁾がより寛解導入に対して優れていると報告されている。ただし、後ろ向き研究ではあるがわが国の膜性腎症のまとめでは⁴⁾、ステロイド単独治療とステロイド+シクロホスファミド併用の間ににおいて寛解率、腎予後に差がないことから、両治療に差はないものと考えられる。今後、わが国の膜性腎症例を対象としたステロイド単独治療とステロイド+アルキル化薬あるいはカルシニューリン阻害薬併用の前向き研究が必要と考えられる。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード：non-nephrotic, membranous nephropathy)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

1. 松尾清一、他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

1. Coggins CH, et al. N Engl J Med 1979; 301: 1301-6.(レベル2)
2. Cattran DC, et al. N Engl J Med 1989; 320: 210-5.(レベル2)
3. Cameron JS, et al. QJM 1990; 74: 133-56.(レベル2)
4. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004; 65: 1400-7.(レベル4)
5. Ponticelli C, et al. N Engl J Med 1992; 327: 599-603.(レベル2)
6. Pahari DK, et al. J Assoc Physicians India 1993; 41: 350-1.(レベル3)
7. Cattran DC, et al. Kidney Int 2001; 59: 1484-90.(レベル2)

CQ 9

膜性腎症に対するシクロスボリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 膜性腎症に対するステロイドとシクロスボリンの併用は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。

● 要 約

ステロイド抵抗性あるいは初期治療の膜性腎症に対して、ステロイドとシクロスボリンの併用は、ステロイド単独に比べて尿蛋白減少と腎機能低下抑制に効果があることが報告されている。しかし、ステロイドとシクロスボリンの併用とステロイドとアルキル化薬の併用とを比較した場合、前者の有意性は確認されていない。

● 背景・目的

ステロイド療法に治療抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対して免疫抑制薬が加えられることが多い。ステロイドとシクロスボリンの併用が膜性腎症の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に初期治療も含めて有効かどうか検討した。

● 解説

膜性腎症を対象としたメタ解析^{1,2)}では、アルキル化薬との比較において、シクロスボリンの優位性は明らかではないと結論づけられているものの、成人のネフローゼ症候群を伴う膜性腎症を対象として低用量ステロイド(0.15 mg/kgBW/日)とシクロスボリン(3.5 mg/kgBW/日)併用療法群とステロイド単独療法群とを比較したランダム化比較試験³⁾において、26週後の寛解率はシクロスボリン併用療法で75%，ステロイド単独療法群で22%とシクロスボリン併用群において有意に高かった($p=0.007$)。シクロスボリン併用群の寛解維持率は78週まで維持され、シクロスボリン併用療法のステロイド単独療法に対する優位性が示された。また、成人膜性腎症患者に対し、シクロスボリンとステロイド併用療法とシクロスボリン単独療法の比較を行ったランダム化比較試験⁴⁾では、12カ月後の寛解率に差を認めな

かったものの、シクロスボリン単独療法群での再発率が有意に高いことが指摘され、シクロスボリンとステロイド併用療法の寛解導入ならびに寛解維持における有効性が示された。最近の報告ではクロラムブシルとステロイド併用療法に無効であった成人膜性腎症を対象に、中等量ステロイドに加えシクロスボリン(3 mg/kg)またはアザチオプリン(1.5~2.0 mg/kg)併用療法の比較試験⁵⁾を実施しているが、シクロスボリン併用群における寛解率、腎機能低下抑制の優位性が示されている。ステロイドとシクロスボリンの併用治療を初期治療に選択する場合は、特に糖尿病、耐糖能異常、骨粗鬆症を有する症例の初期治療において考慮する価値がある。その際は、ステロイド使用量を初期化から減量して使用することも1つの対策である。

また、ステロイド抵抗性を示す日本人膜性腎症例を対象とし、ステロイドとシクロスボリン併用治療の効果を検討したSaitoらの研究では、両薬剤の併用療法は尿蛋白減少に有効であった⁶⁾。現時点では、文献的なエビデンスからみるとアルキル化薬に対して抵抗例またはアルキル化薬の有害事象回避を重視した治療選択を行う場合においても、シクロスボリンと少量ステロイド併用療法も推奨されるものと考えられる。

● 文献検索

PubMed [("nephrotic syndrome" OR "membranous nephropathy") AND "cyclosporine" AND ("randomized" OR "meta-analysis" OR "systematic review")] で、2012年7月に期間を限定せず検索した。157件の文献より6の論文を抽出した。

CD004293.(レベル2)

2. Perna A, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 385-401.(レベル1)
3. Cattran DC, et al. Kidney Int 2001; 59: 1484-90.(レベル2)
4. Alexopoulos E, et al. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3127-32.(レベル4)
5. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2011; 65: 105-10.(レベル2)
6. Satio T, et al. Clin Exp Nephrol, in press.(レベル2)

● 引用文献

1. Schieppati A, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004(4):

CQ 10 膜性腎症に対するミゾリビンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレード C1 ステロイド療法に抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対するミゾリビンの併用は、尿蛋白減少に有効である可能性があり考慮される。

推奨グレード なし 腎機能低下抑制効果は明らかでない。

● 要 約

膜性腎症に対して、ステロイドに加えてミゾリビンを使用すると、尿蛋白減少効果があることが報告されている。しかし、症例数の多いランダム化比較試験にて効果は確認されていない。なお、ミゾリビンは腎不全患者では減量の必要があるのでその点は使用上注意を要する。

● 背景・目的

ステロイド療法に治療抵抗性あるいは難治性の膜性腎症に対して免疫抑制薬が加えられることは多い^{# 1,2)}。そこで、ミゾリビンの追加併用が膜性腎症の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効かどうか検討した。

● 解説

Shibasaki らにより成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした観察期間2年のランダム化前向き試験の一部として、ミゾリビンのネフローゼ型膜性腎症に対する効果が解析されている¹⁾。具体的にはミゾリビン以外の免疫抑制薬を投与しない

条件の下でステロイド、ACE 阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬の使用を制限しない14例のミゾリビン非投与群とミゾリビン(150 mg/日、分3)を投与しつつステロイド、ACE 阻害薬、抗血小板薬、抗凝固薬の使用は制限しない20例のミゾリビン投与群の2群間で経時的尿蛋白減少率、寛解率(完全寛解+不完全寛解I型)を比較している。経時的尿蛋白減少率は有意ではない($p=0.058$)もののミゾリビン投与群で-0.0577、非投与群で-0.0227とミゾリビン投与群で大きい傾向がみられた。また2年時点での尿蛋白寛解率はミゾリビン群で54%(27%+27%)、ミゾリビン非投与群で16%(0%+16%)とミゾリビン群で優位であった。上記 Shibasaki らの報告はわが国での例を対象とした点やプロトコールがわが国の治療の実際に即しているなど貴重な点が多いが、市販

後調査の部分解析でありそのエビデンスレベルは高くない。そのほか、斎藤らは、ステロイド抵抗性の膜性腎症において、ステロイドとミゾリビン 150 mg/日を併用し、過半数以上の症例で不完全寛解 I 型以上を達成できたことを報告している^{#3)}。しかし、症例数の多いランダム化比較試験は現時点では存在せず、今後、さらなる検討が必要である。ミゾリビンは腎不全患者では、減量の必要があるのでその点は使用上注意を要する。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: nephrotic syndrome, idiopathic membranous nephropathy, immunosuppressive treatment) で、2012 年 7 月まで

の期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 佐々木成, 他. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.
- #3. 斎藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症におけるブレドニゾロンとミゾリビンの併用療法に関する多施設共同研究. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究 [2011 年厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)分担研究報告] P.67-74, 2011 年

● 引用文献

1. Shibasaki T, et al. Clin Exp Nephrol 2004; 8: 117-26. (レベル 3)

CQ 11 膜性腎症に対するアルキル化薬は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレード C1 膜性腎症に対するステロイドとシクロホスファミドの併用は、尿蛋白減少、腎機能低下抑制に有効であり推奨する。ただし、副作用の頻度も高く、また日本人でのエビデンスは少なく使用に関しては慎重な判断が必要である。

● 要 約

欧米ではステロイド単独に比してステロイドとアルキル化薬の併用が寛解導入には有効であるとされている。しかし、後ろ向き研究ではあるが日本人では同等であるとする報告がある。アルキル化薬は副作用の頻度が高いことに注意する必要がある。クロラムブシルのほうがシクロホスファミドより副作用発症率は高い。

● 背景・目的

わが国のネフローゼ症候群診療指針ではステロイド抵抗性膜性腎症に対してはシクロスボリン、ミゾリビン、シクロホスファミド〔薬事承認上は適応外であるが、公知申請制度によりエンドキサン錠(50)はネフローゼ症候群に対して副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限り保険適用である〕などの免疫抑制薬の併

用を推奨している^{#1,2)}。また実地臨床上高齢者やステロイド投与に伴う副作用が問題となる例ではステロイドの早期減量を期待して免疫抑制薬を併用する場合もある。そこでネフローゼ型膜性腎症においてステロイドとアルキル化薬の併用がステロイド単独投与に比較して尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効か検討した。

● 解説

膜性腎症を対象としたメタ解析では、ステロイド単独投与との比較においてアルキル化薬(シクロホスファミド、クロラムブシル(わが国では未承認))では有意な($p=0.0003 \sim 0.001$)尿蛋白減少効果があるとされているが、腎予後、生命予後に関してはアルキル化薬の有効性は示されなかった^{1,2)}。しかし、これらメタ解析はアルキル化薬に関しては3つのランダム化比較試験のみを解析対象としており、また免疫抑制薬単独投与とステロイド薬との併用を一括して解析しているなど、ステロイド単独投与に対する免疫抑制薬の併用効果についての十分なエビデンスとは言い難い。

欧米ではステロイドとクロラムブシル併用の優位性を示したPonticelliらによるランダム化比較試験の結果を基にアルキル化薬を含むプロトコールが定着している³⁾。しかし、クロラムブシルはわが国では未承認であり、アルキル化薬としてはシクロホスファミド〔エンドキサン錠R(50)〕が唯一保険適用となっている。1990年代に行われたFalkらによるランダム化比較試験では、腎機能の低下した膜性腎症、利尿薬抵抗性の溢水、繰り返す血栓症、著しい脂質異常症を伴うネフローゼ型膜性腎症26例を対象としてステロイド単独群とメチルプレドニゾロンパルスを含むステロイド療法にシクロホスファミドパルスを併用した群の2群間で末期腎不全の発生率、 $1/\text{Cr}$ の低下速度、尿蛋白量が比較され、 29.2 ± 17.1 カ月の観察期間内の上記指標に関してはシクロホスファミド併用群と副腎皮質ステロイド薬単独群間に有意な差はみられなかった⁴⁾。Falkらによる上記試験はネフローゼ型膜性腎症のみを対象としたものではなく、また限られた膜性腎症を対象とした少數例での検討であり問題が残る。

また、Shiikiらによるわが国の例での後ろ向き研究の報告でもステロイド単独療法とステロイド+シクロホスファミド併用療法の治療成績には差がないとしている⁵⁾。

一方、最近の海外でのコホート研究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ステロイドとシクロホ

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する報告⁶⁾や高度の蛋白尿を呈する膜性腎症ではステロイド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する報告⁷⁾がある。またEriguchiらによるネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症103例を対象としたステロイドとシクロホスファミド併用療法による前向きの単独介入試験でも、良好な治療成績が報告⁸⁾されていることから、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はステロイドとシクロホスファミドの併用療法を考慮してもよい。

ただし、副作用の観点からみた場合、Bizzarriら⁹⁾は、高齢者と若年者におけるステロイドとシクロホスファミド併用による治療を後ろ向きに評価したところ、寛解率は同等(高齢者 64.3%、若年者 54.5%)であっても、副作用は若年者では 11% であったに対し高齢者で 35% に認めたと報告している。非高齢者を対象としたランダム化比較試験においても、ステロイドとの併用療法はクロラムブシル群よりもシクロホスファミド群のほうが副作用は少なかったとはしているが、やはり 5~30% 程度の症例に副作用が認められた^{10,11)}。クロラムブシル群では、この倍程度の頻度で副作用が認められている。

ステロイドとシクロホスファミドの併用治療を初期治療に選択する場合は、特に糖尿病、耐糖能異常、骨粗鬆症を有する症例の初期治療において考慮する価値がある。その際は、ステロイド使用量を初期から減量して使用することも1つの対策である。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード: nephrotic syndrome, idiopathic membranous nephropathy, immunosuppressive treatment)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一、他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 佐々木成、他. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.

●引用文献

1. Schieppati A, et al. Cochrane Database Syst Rev 2004(4) : CD004293.(レベル 2)
2. Perna A, et al. Am J Kidney Dis 2004 ; 44 : 385-401.(レベル 1)
3. Ponticelli C, et al. N Engl J Med 1992 ; 327 : 599-603.(レベル 2)
4. Falk RJ, et al. Ann Intern Med 1992 ; 116 : 438-45.(レベル 2)
5. Shiiki H, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-7.(レベル 4)
6. Hofstra JM, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 3534-8.(レベル 4)
7. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2010 ; 64 : 633-8.(レベル 4)
8. Eriguchi M, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3082-8.(レベル 1)
9. Bizzarri D, et al. Contrib Nephrol 1993 ; 105 : 65-70.(レベル 4)
10. Branten AJ, et al. Am J Kidney Dis 2007 ; 50 : 248-56.(レベル 3)
11. Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 444-50.(レベル 2)

CQ 12 非ネフローゼ型膜性腎症に対する支持療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか？

推奨グレードC1 非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬、脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる。

推奨グレードなし 腎機能低下抑制に有効かは明らかでない。

●要約

非ネフローゼ型膜性腎症に対する RA 系阻害薬、脂質異常症改善薬や抗血小板薬などによる支持療法は、一部の症例では尿蛋白減少効果が得られる。しかし、腎機能低下抑制に優れているとはいえない。

●背景・目的

膜性腎症の 15~46% が非ネフローゼ型であるとされるが、その経過や予後には不明な部分が多く、治療にも一定した見解は示されていない。しかし、実地臨床上 ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬をはじめとした支持療法を尿蛋白のさらなる減少、腎機能保持を目的に投与する場合がある^{#1)}。そこで、非ネフローゼ型膜性腎症に対し RA 系阻害薬の投与などの支持療法が尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効か検討した。

●解説

非ネフローゼ型膜性腎症を対象に ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬、スタチンなど脂質異常症改善薬や抗血小板薬が尿蛋白減少、腎機能低下抑制

に有効かを検討した最近のランダム化比較試験やコホート研究はない。

しかし、Hladunewich らが 1 日尿蛋白量 3.5 g 以下の特発性膜性腎症 108 例を対象にした非ネフローゼ型膜性腎症の自然経過に関する後ろ向きコホート研究の一部で ACE 阻害薬と ARB の効果について言及している¹⁾。Hladunewich らが解析した 108 例の非ネフローゼ型膜性腎症のうち 40% (42/108 例) は平均 55 カ月 (12~334 カ月) の観察期間中非ネフローゼ状態にとどまり続けたが、60% (66/108 例) は平均 82 カ月 (13~284 カ月) の観察期間中にネフローゼ症候群に移行している。非ネフローゼにとどまった群では 57% (24/42 例)、ネフローゼに移行した群では 64% (42/66 例) で ACE 阻害薬あるいは ARB の RA 系阻害薬が使用されており、その投与率はむしろネフローゼに移行した群で高かった。また 1980 年以前、1980~1990 年、1990 年以降の 3 年代に分けた

RA 系阻害薬の使用率は年代とともに上昇していたが、非ネフローゼにとどまる率、ネフローゼに移行する率には年代により変化はみられないとしている。この記述は、非ネフローゼ型膜性腎症に対する ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬は尿蛋白減少に有効ではないことを示唆している。

しかし、速やかに寛解が得られる微小変化型ネフローゼ症候群以外の原発性ネフローゼ症候群では尿蛋白の減少すなわち寛解を目指すことが予後改善に有用であることが示されており、直接的エビデンスはないものの、わが国のネフローゼ症候群診療指針では各種糸球体疾患で尿蛋白減少効果や腎保護効果があるとされる ACE 阻害薬や ARB などの RA 系阻害薬の使用が推奨されている^{#1)}。十分なエビデンスのない現段階では、非ネフローゼ型膜性腎症において尿蛋白減少・腎機能低下抑制を期待し RA 系阻害薬を処方する際、その有効性と副作用を確認しながら

継続すべきであると考える。一方、非ネフローゼ型膜性腎症における脂質異常症改善薬と抗血小板薬の直接的な尿蛋白減少効果や腎機能低下抑制効果は明らかではない。

● 文献検索

文献は PubMed(キーワード: non-nephrotic, membranous nephropathy)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

1. Hladunewich MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1417-22. (レベル 4)

【膜性増殖性糸球体腎炎】

CQ 13 ネフローゼ型特発性膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推薦グレード C1 小児では特発性膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に有効であり推奨する。成人では有効性は明らかでないが、一部の症例ではステロイド療法を行うことを考慮してもよい。

● 要 約

小児の特発性膜性増殖性糸球体腎炎では観察研究により、ステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果が示されており有効と思われる。成人ではエビデンスは確立されていないが、一部の症例ではステロイド療法を行うことを考慮してもよい。

● 背景・目的

特発性膜性増殖性糸球体腎炎では、通常副腎皮質ステロイド療法が行われている。その尿蛋白減少・腎機能低下抑制に副腎皮質ステロイド療法が有効で

あるかどうかを検討した。

● 解説

特発性膜性増殖性糸球体腎炎は予後不良で、無治

療だと 50~60% は 10~15 年で末期腎不全に至るといわれている。平成 22 年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針によれば、続発性では原疾患の治療が優先され、特発性では通常メチルプレドニゾロンパルス、あるいはプレドニゾロン 1 mg/kgBW/ 日を漸減しながら 2 年間投与するといわれている。なお 2012 年の KDIGO ガイドラインによれば、少量隔日あるいは連日のコルチコステロイドに経口シクロホスファミドまたはミコフェノール酸モフェチルの併用が提案されている。これら副腎皮質ステロイド療法単独に対する小児例での観察研究^{1~6)}では、腎機能の低下抑制^{1~5)}を報告しており、特に Tarshish ら¹⁾は 10 年腎生存率 61%，McEnery ら²⁾は 10 年腎生存率 75%，20 年で 59% と述べている。また尿蛋白減少効果^{3~5)}を報告しているが、RCT はない。成人例でのエビデンスは確立されていない⁷⁾。しかし、成人でステロイド療法を行うことを否定するものではなく、症例の病態に応じて考慮してもよいと考える。

● 文献検索

PubMed(キーワード：membranoproliferative

【ステロイド使用方法】

CQ 14 ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法を行っている日以外)のステロイド内服は推奨されるか?

推薦グレード なし ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には、ステロイド内服療法を行うことを考慮する。

● 要 約

メチルプレドニゾロンの半減期は 1~3 時間程度と短く、経口ステロイドは半減期が 12~36 時間と長い。よって、ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には、ステロイド内服療法が必要と考えられる。

glomerulonephritis, steroid therapy) にて 2012 年 7 月に期間を限定せず文献検索を行った。以降の文献も重要なものはさらに選び、その選択された文献を査読し、CQ に関連が薄いものは除外した。またハンドサーチで論文を選択しました。

● 参考にした二次資料

- #1. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. KDIGO : Kidney Int suppl 2012; 2: 198-9.

● 引用文献

1. Tarshish P, et al. Pediatr Nephrol 1992; 6: 123-30.(レベル 2)
2. McEnery PT. J Pediatr 1990; 116: S109-14.(レベル 4)
3. Warady BA, et al. J Pediatr 1985; 107: 702-7.(レベル 4)
4. Emre S, et al. Acta Paediatr Jpn 1995; 37: 626-9.(レベル 4)
5. Bergstein JM, et al. Pediatr Nephrol 1995; 9: 268-71.(レベル 4)
6. Ford DM, et al. Kidney Int 1992; 41: 1606-12.(レベル 4)
7. Donadio JV Jr, et al. Am J Kidney Dis 1989; 14: 445-51.(レベル 5)

● 背景・目的

ステロイドパルス療法は、数クール繰り返されるのが一般的である。その点滴療法日あるいはそれ以外の日にステロイド内服を行うべきか検討した。

● 解説

ステロイドパルス療法は、一般的にはメチルプレドニゾロンを1日500mg～1g、3日間を1クールとし、1～2週ごとに、必要に応じ3クール程度点滴静注で行われる。血中濃度をいっきに上昇させ、通常量より効果発現までの時間を短縮することにより尿蛋白の減少を早め、後療法としてのステロイド量を減量できるという利点がある^{1,2)}。よって、中間作用型のメチルプレドニゾロンが使用されるが、あくまで、原疾患の再燃を起こさず、かつ離脱症状を起こさない速度で減量していく必要がある。一方、プレドニゾロンの場合は、組織移行のため生物学的半減期は12～36時間と長くなる³⁾が、中間作用型とはい

え点滴でのステロイド投与では体内でのクリアランス、すなわち血漿消失半減期が1～3時間程度と速い。したがって、例えば1週間の前半の3日間にステロイドパルス療法を行った場合、後半の4日間のステロイド血中濃度は極端に低下する。よって、ステロイドパルス療法を行っている日以外の日には、ステロイド内服療法が必要と考えられる。また、ステロイドパルス療法を行っている日に、ステロイド内服は行うべきかどうかは意見が分かれると考えられるところであるが、通常不要と考えられる。

● 文献検索

ハンドサーチで3件の資料を選択しました。

● 参考にした二次資料

- #1. 小林 豊, 他. ステロイドパルス療法の適応と標準方式. 総合臨床 1996; 45: 2333-42.
- #2. 小林 豊, 他. 原発性ネフローゼ症候群に対するU-67, 590Aの臨床効果. 基礎と臨床 1993; 27: 4744.
- #3. Stein CM, et al. Glucocorticoids. Textbook of Rheumatology 5th edition: 787-803.

CQ 15 全身性浮腫がある症例ではステロイド内服増量あるいは投与法変更が推奨されるか?

推奨グレード C1 全身性浮腫により腸管浮腫が顕著な症例ではステロイド内服増量あるいは投与法の変更を考慮する。

● 要 約

全身性浮腫がある症例ではステロイド内服効果は減弱する可能性があり、したがって静注ステロイド療法あるいはステロイドパルス療法を考慮する必要があるかもしれない。

● 背景・目的

全身性浮腫がある場合、腸管粘膜浮腫により吸収が不良となり、ステロイドの反応性が低下するのではないかと危惧されており検討した。

● 解説

全身性浮腫状態での腸管浮腫により、薬剤を含む吸収不良を起こすことは知られているが、ステロイド薬の吸収に関する直接のデータはない。また、全身性浮腫がみられるネフローゼ症候群や血清アルブ

ミン濃度が低い状態では、アルブミンやトランスコルチンなどの蛋白と結合したプレドニゾロンが低いため、あるいは腎外薬物代謝が亢進するためか、血中ステロイドの濃度が低下するものの、生物学的利用率は変わらないと報告されている^{1,2)}。しかし、ネフローゼ症候群に対する反応性が悪い場合には、経口投与よりも体内でのクリアランスは速いが、経口投与量より投与量を増やした静注ステロイド療法あるいはステロイドパルス療法を考慮する必要があるかもしれない。ただし有効性については血中濃度をモニタリングしていないのでわからない。

CQ 16 ステロイド減量法として隔日投与は副作用防止に推奨されるか？

推奨グレード なし 成人ネフローゼ症候群では、適切な論文が少なく隔日投与の有効性は明らかでない。

● 要 約

腎炎でのステロイド減量法として、隔日投与は副作用防止に有効であるかのエビデンスは少ないので今後検証が必要である。

● 背景・目的

小児ネフローゼ症候群では、ステロイド減量法として発育障害予防のため隔日投与がなされている。成人でも副作用防止に有効であるか検討した。

● 解説

ステロイド減量法としての隔日投与の有効性と副作用を、微小変化型ネフローゼ症候群でみた報告がある。Mak ら¹⁾は 54 例の成人発症微小変化型ネフローゼ症候群患者で、コルチコステロイドが 1.5 mg/kgBW/日および 2 mg/kg/隔日の投与法で、平均 4.3 週間、寛解まで投与され、その後 10 mg/日/週の割合で漸減されたが、両者で副作用の違いはなかったと述べている。また Waldman ら²⁾の報告では

● 文献検索

ハンドサーチで 3 件の論文を選択しました。

● 参考にした二次資料

1. Frey BM, et al. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 126.

● 引用文献

1. Frey FJ, et al. Am J Kidney Dis 1984; 3: 339-48. (レベル 4)
2. Bergrem H. Kidney Int 1983; 23: 876-81. (レベル 4)

副作用についての差は述べられていないが、成人発症微小変化型ネフローゼ症候群の患者 65 人に連日、23 人に隔日でステロイド療法がなされたが、寛解導入率、寛解導入までの時間、再発率、再発までの時間に差はなかったとしている。なお慢性多発関節炎や若年性関節リウマチなどほかの膠原病治療分野では、隔日投与は下垂体-副腎皮質系の機能抑制が少ないため副作用が少ないとしている^{3~5)}。このように腎炎では確たるエビデンスは少数なので、今後検証する必要がある。

● 文献検索

PubMed(キーワード: steroid therapy, side effect, alternate day)にて 2012 年 7 月に期間を限定せず文献検索を行った。以降の文献も重要なものはさらに選び、その 32 件の文献より、タイトルおよび

抄録で3件の論文を抽出した。またハンドサーチで2件の論文を選択しました。

●引用文献

1. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201. (レベル4)

2. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53. (レベル4)
3. Carter ME, et al. Ann Rheum Dis 1972; 31: 379-83. (レベル4)
4. Kimura Y, et al. J Rheumatol 2000; 27: 2018-24. (レベル4)
5. Byron MA, et al. J R Soc Med 1983; 76: 452-7. (レベル4)

CQ 17 ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療より減量して使用することが推奨されるか？

推奨グレード C1 微小変化型ネフローゼ症候群の再発病態に応じて判断することを推奨する。

推奨グレード なし ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は、初回治療と同量あるいは初回治療より減量して開始する意見に分かれている。

●要約

ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療と異なるべきかについては意見の分かれるところであり、初回治療と同じ、あるいはプレドニゾロン20～30mg/日としており考え方は一致していない。

●背景・目的

ネフローゼ症候群再発時には、外来通院での治療を患者が希望することも多い。また、ステロイド副作用を危惧する場合がある。よって再発時の治療は初回治療と異なるべきかどうか検討した。

●解説

微小変化型ネフローゼ症候群での再発は30～70%^{1～3)}といわれている。その際のステロイド療法について、小児に関しては、KDIGOガイドラインによると、頻回再発例でなければ、プレドニン60mg/m²あるいは2mg/kg(Max 60mg/日)で少なくとも完全寛解になるまで治療し、その後隔日で40mg/m²あるいは1.5mg/kg(Max 40mg/隔日)で少なくとも4週間投与するとある。しかし成人に関してRCTはなく、初期治療と同量⁴⁾との報告のみであ

る。よってKDIGOガイドラインでは、微小変化型ネフローゼ症候群の頻回再発例でなければ、初回治療と同じステロイド投与量と投与期間の治療を提案している。なお巣状分節性糸球体硬化症でも微小変化型ネフローゼ症候群と同様に、初回治療と同量のステロイド投与量を推奨している。また平成22年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針では、微小変化型ネフローゼ症候群であれば、プレドニゾロン20～30mg/日もしくは初回投与量を投与するとあり、考え方は一致していない。このCQに対する回答は、再発を認識して治療を再開する時期をいつとするかにより条件が異なる。頻回再発型においては、完全寛解状態から、尿蛋白1g/gCrの発現で再発治療を開始する場合、そのステロイド投与量は当然、初期量よりは少なく、20～30mgで行うのが通常と考えられる。一方、3.5g/gCr値まで待って、再発として治療を開始する場合は、初期量同様で開始することを勧めるとす

るKDIGOの推奨も支持される。いずれにしろ、これらの条件を分けたエビデンスには乏しいため、上記を踏まえて状況に応じた投与を推奨とする。

FSGSを含めてほかの組織型のネフローゼ症候群の再発例に対するステロイド量を検討した論文は見当たらない。

●文献検索

PubMed(キーワード: minimal change nephrotic syndrome, steroid therapy, dose, relapse)にて2012年7月に期間を限定せず文献検索を行った。選択された文献を査読し、CQに関連が薄いものは除外した。またハンドサーチで論文を選択しまとめ

た。

●参考にした二次資料

- #1. KDIGO: Kidney Int suppl 2012; 2: 177-80.
- #2. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

●引用文献

1. Fujimoto S, et al. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.(レベル4)
2. Nakayama M, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-12.(レベル4)
3. Takei T, et al. Clin Exp Nephrol 2007; 11: 214-7.(レベル4)
4. Imbasciati E, et al. Br Med J 1985; 291: 1305-8.(レベル2)

CQ 18 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間に目安はあるのか?

推薦グレード C1 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間を設けることを推奨する。

推薦グレード なし 期間に関しては病型と個々の病態に応じて判断することを推奨する。

●要約

ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間の目安に明確なエビデンスは決定されていない。

●背景・目的

ネフローゼ症候群寛解後にステロイド療法維持期間が必要とされるが、漫然と続けることは副作用を助長する。よってステロイド療法維持期間に目安があるのか検討した。

●解説

平成22年度の進行性腎障害に関する調査研究班によるネフローゼ症候群の診療指針¹⁾では、微小変化型では最小量で1~2年間、巣状分節性糸球体硬化症では漸減しながら6ヶ月間、膜性増殖性糸球体腎炎では漸減しながら2年間投与することを勧めてい

る。しかし明確なエビデンスから決定されているわけではなく、以下のように病型によって異なるステロイド療法維持期間が報告されているにとどまる。すなわち微小変化型では観察研究^{1~3)}があり、ネフローゼ症候群寛解後に、5~10 mg/週の漸減あるいは、それ以下の量で、少なくとも24週間は続ける必要があるとされる。巣状分節性糸球体硬化症での観察研究^{4~7)}では、平均6ヶ月間続けられている。膜性増殖性糸球体腎炎での観察研究^{8~11)}では12ヶ月~7.7年と幅がある。

●文献検索

PubMed(キーワード: minimal change nephrotic syndrome, focal segmental glomerulosclerosis,

membranoproliferative glomerulonephritis, steroid therapy)にて2012年7月に期間を限定せず文献検索を行った。以降の文献も重要なものはさらに選び、その選択された文献を査読し、CQに関連が薄いものは除外した。またハンドサーチでネフローゼ症候群の各病型での観察研究の論文を選択しまとめた。

● 参考にした二次資料

#1. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

1. Huang JJ, et al. Am J Nephrol 2001; 21: 28-34.(レベル4)
2. Mak SK, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2192-201.

(レベル4)

3. Waldman M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 445-53.(レベル4)
4. Korbet SM, et al. Am J Kidney Dis 1994; 23: 773-83.(レベル2)
5. Banfi G, et al. Clin Nephrol 1991; 36: 53-9.(レベル4)
6. Cattran DC, et al. Am J Kidney Dis 1998; 32: 72-9.(レベル4)
7. Rydel JJ, et al. Am J Kidney Dis 1995; 25: 534-42.(レベル4)
8. Tarshish P, et al. Pediatr Nephrol 1992; 6: 123-30.(レベル2)
9. McEnery PT. J Pediatr 1990; 116: S109-14.(レベル4)
10. Warady BA, et al. J Pediatr 1985; 107: 702-7.(レベル4)
11. Bergstein JM, et al. Pediatr Nephrol 1995; 9: 268-71.(レベル4)

【保険適用外(2013年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果】

CQ 19 リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか?

推奨グレードC1 リツキシマブは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(保険適用外)。

● 要 約

リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。

● 背景・目的

リツキシマブは、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬としてわが国で承認されている。2000年代後半からネフローゼ症候群の尿蛋白減少効果に関する有効性が国内外より報告されてきているが、症例報告やケースシリーズが大半を占め、しかも微小変化型ネフローゼ症候群や巢状分節性糸球体硬化症に対する報告は多くが小児例を対象としている。成人ネフローゼ症候群での有効性につ

いて検討した。

● 解説

リツキシマブは、ヒト免疫グロブリンの定常部領域(IgG1κ)とマウス抗CD20抗体の可変部領域からなるキメラ型の抗CD20モノクローナル抗体であり、B細胞表面に発現する分化抗原であるCD20を標的とする分子標的治療薬である。CD20抗原に結合し、補体依存性細胞障害作用および抗体依存性細

胞介在性細胞傷害作用により CD20 陽性細胞を傷害する。

リツキシマブは、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する治療薬としてわが国で承認されている。2000 年代後半からネフローゼ症候群の尿蛋白減少効果に関する有効性が国内外より報告されてきているが、症例報告やケースシリーズが大半を占め、微小変化群や巣状分節性糸球体硬化症の報告は多くが小児である。膜性腎症に対するシステムティックレビューや、小児のステロイド依存性一次性ネフローゼ症候群患者に対する比較対照試験が報告されているが、成人を対象とした質の高い研究報告が現時点では乏しい。また、ネフローゼ症候群における重篤な副作用の報告は少ないものの、リツキシマブによる重篤な infusion-reaction、B 型肝炎ウイルスの再活性化、JC ウィルスの活性化による進行性多巣性白質脳症の発症、感染症、びまん性肺線維症などが報告されており注意が必要である。

現時点において、リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、上述したように成人での臨床的有効性について結論づけることは困難であり、今後のさらなる知見の蓄積が必要と考えられる。

1. 微小変化群型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症

微小変化群および巣状分節性糸球体硬化症に対するリツキシマブの効果についての報告は多くが小児である。成人では 2 つのケースシリーズが報告されており、わが国の成人原発性糸球体疾患患者 24 例に対する報告では、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症の患者で治療 6 カ月後に、それぞれ $3.8 \text{ g} \rightarrow 0.4 \text{ g}/\text{日}$ 、 $5.2 \text{ g} \rightarrow 2.3 \text{ g}/\text{日}$ の尿蛋白減少が認められた¹⁾。一方、海外の成人ステロイド抵抗性巣状分節性糸球体硬化症患者 8 例の報告では、8 例中 3 例の患者でしか尿蛋白減少効果は認められなかつた²⁾。

小児では Ravani ら³⁾が、ステロイド薬およびカルシニューリン阻害薬依存性一次性ネフローゼ症候群患者に対し、リツキシマブ + 低用量の標準治療（ステロイドおよびカルシニューリン阻害薬）と標準治療を比し、ランダム化比較試験を報告している。リ

ツキシマブ投与群は標準治療群に比し 3 カ月後の尿蛋白を 70% 低下させ、ステロイドおよびカルシニューリン阻害薬の一時的な中止を可能にしたことが報告されている。そのほかの小児のケースシリーズでもリツキシマブの尿蛋白減少効果が報告されている。

リツキシマブは微小変化群および巣状分節性糸球体硬化症の治療において、尿蛋白の減少をきたす可能性はあるが、大部分の報告は小児であり、成人での効果は報告により異なり、成人例での尿蛋白減少効果については現時点で明らかとはいえない。

2. 膜性腎症

膜性腎症に対するリツキシマブの効果の報告については、システムティックレビューと、ケースシリーズが報告されている。Bombback ら⁴⁾は、膜性腎症に対するリツキシマブの効果の報告を検討した 21 の論文に対するシステムティックレビューを報告した。リツキシマブ $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ を週 1 回 4 週連続投与、もしくはリツキシマブ $1 \text{ g}/\text{日}$ を 2 回の投与で、膜性腎症患者において 15~20% の完全寛解、35~40% の不完全寛解に至っている。しかしながら、すべての研究が対照群のない症例報告とケースシリーズであり確実性が低い。近年の成人膜性腎症に対するケースシリーズでは、比較的長期間の観察（24~30 カ月）でもリツキシマブ投与により寛解が維持された⁵⁾ことや尿蛋白の低下が維持された⁶⁾ことが報告されている。

リツキシマブは、成人の膜性腎症の治療において、尿蛋白を減少させ、有効な治療選択肢となる可能性はあるが、対照群を設定した比較試験がなく、有効性を結論づけるデータが乏しいのが現状である。

● 文献検索

PubMed [（“nephrotic” OR “nephrosis” OR “focal segmental glomerulosclerosis” OR “membranous” OR “minimal”）AND “rituximab”] で、2012 年 7 月に期間を限定せず検索した。472 件の文献より、clinical trial(98 件)、randomized controlled trial(16 件)、meta-analysis(2 件)、systematic review(16 件)を抽出し、該当する 6 論文を抽出した。

●引用文献

1. Sugiura H, et al. Nephron Clin Pract 2011; 117 : c98-105.(レベル 5)
2. Fernandez-Fresnedo G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4 : 1317-23.(レベル 4)
3. Ravani P, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6 : 1308-15.(レベル 2)
4. Bomback AS, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4 : 734-44.(レベル 5)
5. Segarra A, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4 : 1083-8.(レベル 5)
6. Fervenza FC, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 : 2188-98.(レベル 5)

CQ 20

ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

推奨グレードC1 ミコフェノール酸モフェチルは、成人ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少・腎機能低下抑制効果のエビデンスは十分ではない。頻回再発型やステロイド抵抗性の症例に有効な可能性があり考慮してもよい(保険適用外)。

●要約

ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil : MMF)はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。

●背景・目的

MMFは代謝拮抗薬の1つで、わが国では2000年以降に臓器移植に対して保険適用となった。膠原病領域、ループス腎炎に対する有効性はすでにシステムティックレビューで報告されている^{1,2)}。一次性ネフローゼ症候群に対するエビデンスがどこまであるか検討した。

●解説

MMFは、肝で代謝されてミコフェノール酸(MPA)となり、リンパ球合成の *de novo* 経路を選択的に阻害することにより、T細胞、B細胞の増殖抑制、抗体産生抑制などの作用を有する。副作用は消化器症状(下痢)、肝機能障害、骨髄抑制などがあり、サイトメガロウイルスを主とするウイルス感染症にも注意が必要であるが、シクロホスファミドで問題

となる悪性腫瘍発症や、性腺機能抑制などの副作用がなく、腎間質線維化の抑制効果が期待されている。

本薬剤は、2000年以降の腎移植成績の改善に大きく貢献していると考えられており、膠原病領域、糸球体疾患に対する効果が期待されている。ループス腎炎に対する有効性は、すでにシステムティックレビューで報告されている^{1,2)}。

一次性ネフローゼ症候群に対する報告例は、ほかの分野に比較して少ない。近年、使用経験例が徐々に集積されつつあるが、現時点では、症例報告や少數のケースシリーズによる検討が大多数である。2007年頃より、対照比較試験が報告されるようになったが、小児における頻回再発型ネフローゼ症候群や、成人における膜性腎症を対象とした報告をわずかに認めるのみである。ランダム化比較試験も行われているが、症例数が少なく、観察期間も短いため、今後、さらなる研究の集積が望まれる。

1. 頻回再発型ネフローゼ症候群(小児)

小児における頻回再発型ネフローゼ症候群の多くは、微小変化型ネフローゼ症候群である。ステロイド反応性は良好であるが、再発回数が多く、結果的にステロイド投与期間が長期にわたりやすい。したがって、再発回数を減少させてステロイド投与量を減じて、ステロイドによる副作用を回避させることを目的に免疫抑制薬が投与される。頻回再発型ネフローゼ症候群に対するMMFの有効性について、2つの検討が報告されている。Dorresteijnら³⁾は、頻回再発型ネフローゼ症候群を呈した小児微小変化型ネフローゼ症候群患者24例に対して、MMFとシクロスボリンの比較試験を行った。観察期間中の再発率は、有意差こそなかったものの、MMF投与群でより高い傾向を認めた(MMF群0.83回/年、シクロスボリン0.08回/年、p=0.08)。一方、Itoら⁴⁾は、頻回再発型ネフローゼ症候群9例に対してリツキシマブ投与後にMMFを追加投与し、リツキシマブのみを使用した7例のヒストリカルコントロールと比較した。MMF投与群で再発率が低く、ステロイド投与量は少なかった。このようにMMFは、頻回再発ネフローゼ症候群に対してある程度の再発抑制効果を有するが、シクロスボリンを超える有効性は示されていない。

2. 巢状分節性糸球体硬化症

巣状分節性糸球体硬化症に対するMMFの効果を比較対照研究で検証した報告はきわめて少なく、Nayagamら⁵⁾によるパイロットスタディのみである。成人の巣状分節性糸球体硬化症33例を対象とし、MMF 2 g/日+経口ステロイド0.5 mg/kgBW/日を投与された群と、経口ステロイド1 mg/kgBW/日のみを投与された群を比較した。寛解率に差はなかったが、MMF群では、より早期に寛解導入が可能となり、ステロイド投与量は少なかったと報告されている。

3. 膜性腎症

膜性腎症に対するMMF投与の効果については、今まで複数の比較対照試験が行われている。Dussolら⁶⁾は、成人膜性腎症患者36例を対象に、MMFを投与された群と免疫抑制薬を併用しなかった群を比較したが、寛解率に差を認めなかった。Nayagamら⁵⁾、Brantenら⁷⁾はシクロホスファミドと、Chanら⁸⁾はクロラムブチルとそれぞれ比較しているが、いずれの報告も寛解率に差は認められていない。いずれの試験も小規模で、観察期間が短期間であるため、統計学的有意差を検出できていない可能性があるが、今までのところ、既存治療と比較してMMFが有効であるかどうかは明らかではない。

●文献検索

PubMed[("nephrotic" OR "nephrosis" OR "focal segmental glomerulosclerosis" OR "membranous" OR "minimal change") AND "mycophenolate"]で、2012年7月に期間を限定せず検索した。276件の文献より、clinical trial(51件)、randomized controlled trial(11件)、meta-analysis(5件)、systematic review(13件)を抽出し、該当する8論文を抽出した。

●引用文献

1. Lee YH, et al. Lupus 2010; 19: 703-10.(レベル2)
2. Zhu B, et al. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1933-42.(レベル1)
3. Dorresteijn EM, et al. Pediatr Nephrol 2008; 23: 2013-20.(レベル2)
4. Ito S, et al. Pediatr Nephrol 2011; 26: 1823-8.(レベル3)
5. Senthil Nayagam L, et al. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 1926-30.(レベル2)
6. Dussol B, et al. Am J Kidney Dis 2008; 52: 699-705.(レベル2)
7. Branten AJ, et al. Am J Kidney Dis 2007; 50: 248-56.(レベル3)
8. Chan TM, et al. Nephrology (Carlton) 2007; 12: 576-81.(レベル2)

CQ 21 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか？

推奨グレードC2 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して有効であるかどうか検証は不十分で明らかでなく、第一選択薬としては推奨しない。

推奨グレードC1 アザチオプリンは第二選択薬として、ステロイド薬の減量目的、あるいはステロイド抵抗性症例に対して使用することは考えられる。

● 要 約

アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少に有効な可能性はあるが、成人での臨床研究が少ない。一次性ネフローゼ症候群の有効な治療選択肢となる可能性はあるが、有効性を結論づけることは現時点ではできない。第一選択薬としては推奨しない。

● 背景・目的

アザチオプリンは代謝拮抗薬の1つで、免疫抑制療法の初期から用いられ、1960～1980年代の腎移植後に用いられてきたが、現在は、ほかの免疫抑制薬の開発・臨床応用により使用頻度は少なくなっている。一次性ネフローゼ症候群の治療としても利用されてきたが、その有効性に関してどこまでエビデンスがあるか検討した。

● 解説

ネフローゼ症候群に対するアザチオプリンの効果を検証した最も早期の臨床研究は、1969年にSharpstoneらにより報告された¹⁾。腎生検で増殖性腎炎を呈した成人ネフローゼ症候群20例を対象とした研究で、高用量のプレドニゾロンを単独投与した群と、中等量プレドニゾロンにアザチオプリンを併用した群の比較において、尿蛋白量、腎機能の推移に差が認められず、アザチオプリン併用によるステロイド減量効果が期待された。また、比較対照のないケースシリーズではあるが、ステロイド抵抗性あるいは頻回再発型ネフローゼ症候群に対し、アザチオプリンの追加投与が尿蛋白量を減少させ、再発率を低下させたという報告がいくつか存在する^{2,3)}。ま

た、最近では、巣状分節性糸球体硬化症51例に対する後ろ向きの検討で、プレドニゾロン(1 mg/kgBW/日)単独群と、中等量プレドニゾロン(0.5 mg/kgBW/日)とアザチオプリン、シクロスルホンなどの免疫抑制薬併用群との比較で、尿蛋白減少率に差がなかったことが報告されている⁴⁾。以上の報告より、ネフローゼ症候群に対するアザチオプリン併用は、ステロイドを減量させ、ステロイドの副作用を回避させ得る可能性が示唆される。

しかしながら、否定的な報告も複数存在する。Abramowiczら⁵⁾の報告では、小児のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群31例および頻回再発型36例を対象としたアザチオプリンとプラセボのランダム化比較試験で、寛解導入効果および再発抑制効果に差は認められなかった。また、ナイジェリアの小児ネフローゼ症候群患者36例を対象としたシクロホスファミド群とアザチオプリン群とコントロール群の3群のランダム化比較試験では、コントロール群に比し、シクロホスファミド群、アザチオプリン群でやや寛解率が高かったものの有意差はなく、生命予後に関しては、アザチオプリン群で8例の死亡例を認め、コントロール群、シクロホスファミド群と比較しても死亡率が高かった⁶⁾。メタ解析でも、ランダム化比較試験での報告例が少なく十分に検証できないと結論されており^{7,8)}、今後さらなる検討を要

するものと思われる。

膜性腎症に対するアザチオプリンの有効性を検証したランダム化比較試験が1976年に報告されている。アザチオプリン群とプラセボ群の比較で、2年間の尿蛋白量、腎機能に差は認められず、アザチオプリンの効果は示されなかった⁹⁾。ただし、この研究では症例数が9例ときわめて少なく、結論を出すには不十分である。後向き研究としてはAhujaら¹⁰⁾の報告があり、特発性膜性腎症患者58例をアザチオプリンとステロイドを併用した群(38例)と対症療法のみを行った群(20例)に分類して4年間の観察を行った結果、ネフローゼ寛解率導入率、腎予後は両群間で差がなく、アザチオプリン・ステロイド併用群では副作用が多かったことが報告されている。その後、著者らは10年間の観察研究でも結果は同様であったことを示し、アザチオプリン・ステロイド併用療法の膜性腎症に対する有効性は乏しいと報告した¹¹⁾。アザチオプリンが膜性腎症に対して有効であるとの報告も存在するが、対照群の存在しない観察研究もしくはケースシリーズに該当し^{12,13)}、膜性腎症は経過中に自然寛解することも多いことを考慮すると、現時点では否定的な見解が主流と思われる。むしろ、シクロスルホリンなどのほかの免疫抑制薬の優位性が示されていることから¹⁴⁾、第一選択薬としては推奨されない。しかし、ステロイド薬の減量目的、あるいはステロイド抵抗性症例に対して第二選択薬として使用することは考えられる。

● 文献検索

PubMed [("nephrotic" OR "nephrosis" OR "focal

segmental glomerulosclerosis" OR "membranous" OR "minimal change") AND "azathioprine"] で、2012年7月に期間を限定せず検索した。427件の文献より、clinical trial(41件)、randomized controlled trial(6件)、meta-analysis(6件)、systematic review(16件)を抽出し、該当する14論文を抽出した。

● 引用文献

1. Sharpstone P, et al. Br Med J 1969; 2: 535-9.(レベル2)
2. Cade R, et al. Arch Intern Med 1986; 146: 737-41.(レベル4)
3. Hiraoka M, et al. Pediatr Nephrol 2000; 14: 776-8.(レベル5)
4. Goumenos DS, et al. Nephron Clin Pract 2006; 104: c75-82.(レベル4)
5. Abramowicz M, et al. Lancet 1970; 1(7654): 959-61.(レベル2)
6. Adeniyi A, et al. Arch Dis Child 1979; 54: 204-7.(レベル2)
7. Habashy D, et al. Pediatr Nephrol 2003; 18: 906-12.(レベル2)
8. Colquitt JL, et al. Health Technol Assess 2007; 11: iii-iv, ix-xi, 1-93.(レベル2)
9. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group, et al. Can Med Assoc J 1976; 115: 1209-10.(レベル2)
10. Ahuja M, et al. Am J Kidney Dis 1999; 34: 521-9.(レベル2)
11. Goumenos DS, et al. Clin Nephrol 2006; 65: 317-23.(レベル3)
12. Brown JH, et al. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 443-8.(レベル4)
13. Williams PS, et al. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 181-6.(レベル4)
14. Naumovic R, et al. Biomed Pharmacother 2011; 65: 105-10.(レベル2)

【高齢者ネフローゼ症候群】

CQ 22 高齢者ネフローゼ症候群の治療に免疫抑制薬は推奨されるか?

推薦グレードC1 高齢者ネフローゼ症候群に対して、副作用の発現に十分に注意して使用することを推奨する(ただし、高齢者ネフローゼ症候群に関しては、免疫抑制薬の有効性と安全性のバランスは十分に明らかではない)。

● 要 約

高齢者ネフローゼ症候群のみを対象とした臨床研究は少ないが、尿蛋白減少に対する効果は若年と同等とする報告もある。しかし、副作用の発現頻度は若年者より高く、シクロホスファミドよりクロラムブシルのほうが副作用の発現率が高い。

● 背景・目的

近年、日本人のネフローゼ症候群は高齢者においても数多く認められる。このような症例は臓器機能も低下しており、感染症にも弱い。高齢者ネフローゼ症候群での免疫抑制薬の有効性と安全性に関してどこまでエビデンスがあるか検討した。

● 解説

65歳以上の高齢者におけるネフローゼ症候群(一次性糸球体疾患)の疾患比率は、わが国では膜性腎症(57.0%)が最も多く、微小変化型ネフローゼ症候群(16.7%)、膜性増殖性糸球体腎炎(I型、III型)(9.7%)、巣状分節性糸球体硬化症(8.5%)と続く¹⁾。高齢者のネフローゼ症候群の治療に対して、免疫抑制薬の有効性を示した論文は少ない。高齢者のネフローゼ症候群の治療は、ACE阻害薬やARBによる尿蛋白抑制効果で治療が不十分な症例において、免疫抑制療法が考慮される。しかし、免疫抑制療法はしばしば副作用を伴い、高齢者ではその副作用の危険性は増加すると考えられている²⁾。そのため、高齢者で免疫抑制療法の適応となる症例は、進行性の腎機能障害例や難治性ネフローゼ症候群の症例である。高齢者の膜性腎症に対する免疫抑制薬の使用は、ステロイドとクロラムブシル併用療法²⁾およびステロイドとシクロホスファミド併用療法³⁾が報告されている。これらの報告は、いずれも後ろ向き症例対照研究であり、今後、高齢者のネフローゼ症候群の治療に関して、ランダム化比較試験での検討が必要である。

1. 微小変化型ネフローゼ症候群

高齢者の微小変化型ネフローゼ症候群に対する免

疫抑制薬の尿蛋白減少効果および腎保護効果については、前向きの介入研究で証明されていない。高齢者の微小変化型ネフローゼ症候群は、若年成人と同様にステロイド療法の反応性は良好で^{4,5)}、若年成人と比べ再発率は低く、免疫抑制薬の追加を必要としないことが多い⁶⁾。高齢者に対してシクロホスファミド単独治療で寛解した報告があるが⁶⁾、十分な症例数での検討ではない。

2. 巣状分節性糸球体硬化症

高齢者の巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対する免疫抑制薬の尿蛋白減少効果および腎保護効果については、前向きの介入研究で証明されていない。トロント糸球体腎炎レジストリーの後ろ向きコホート研究において、高齢者のFSGS 17例のうち7例にステロイド療法が、また、2例にステロイドとシクロホスファミド併用による免疫抑制療法が行われ、44%が完全寛解し、若年成人と同等であったことが報告されている⁷⁾。しかし、この報告でシクロホスファミドを併用された2例は寛解に至っておらず、1例は転移性肺癌で死亡している。

3. 膜性腎症

高齢者の膜性腎症に対する免疫抑制薬の尿蛋白減少効果および腎保護効果については、前向きの介入研究で証明されていない。高齢者の膜性腎症に対する免疫抑制療法は合併症が増加するために、使用には注意が必要である²⁾。これまでにステロイド単独治療での効果は証明されておらず、60歳以上の高齢者における特発性膜性腎症に対して、免疫抑制療法(76%がステロイドの単独療法)で治療した33例と未治療の41例を後ろ向きに比較した報告では、寛解率に差は認めなかった⁸⁾。

Passerini ら²⁾による後ろ向き症例対照研究によると、65歳以上の高齢者におけるステロイドとクロラ

ムブシリ併用治療群は、ステロイド単独治療群および未治療群と比べ寛解率を上げ(それぞれ75%, 21%, 25%), 腎機能の低下を改善したが、クロラムブシリ使用群の副作用は、高齢者では60%(若年者で25%)と多かった。Bizzarriら³⁾は、高齢者と若年者におけるステロイドとシクロホスファミド併用による治療を後ろ向きに評価したところ、寛解率は同等(高齢者64.3%, 若年者54.5%)であったが、副作用は高齢者で35%認めたのに対して若年者は11%であった。非高齢者を対象としたランダム化比較試験においても、ステロイドとの併用療法はクロラムブシリ群よりもシクロホスファミド群のほうが副作用は少なかった^{9,10)}ことから、高齢者を対象とした免疫抑制療法は、クロラムブシリよりもシクロホスファミドを主体とした治療が勧められる²⁾。

シクロスボリンおよびミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF)は、高齢者における治療効果は証明されていない。Quagliaら¹¹⁾は、高齢者の膜性腎症に対する免疫抑制療法は、標準的な免疫抑制療法(ステロイドとシクロホスファミド)に反応しない場合、GFR 50~60 mL/分/1.73 m²以上であればシクロスボリンの使用を推奨している。

貧血、白血球減少、血小板減少、肝機能障害を認める患者に対する細胞毒性薬の使用は控えるべきである。Deegensら¹⁾は、高齢者の膜性腎症の治療について、腎機能低下例(GFR<45 mL/分/1.73 m²)、重症のネフローゼ症候群、血清Crが25%以上上昇する症例、尿中 β_2 ミクログロブリン $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ かつ尿中IgG $\geq 250 \text{ mg}/\text{日}$ の症例に対して、ステロイドとシクロホスファミド(1.5 mg/kg/日を12カ月間、

あるいは2.5 mg/kg/日を隔月で6カ月間)(使用量を記載したほうがよいのでは)による免疫抑制療法を推奨している。

●文献検索

PubMed [("nephrotic" OR "nephrosis" OR "focal segmental glomerulosclerosis" OR "membranous" OR "minimal change") AND ("older" OR "elderly") AND ("immunosuppressive" OR "steroid")] で、2012年7月に期間を限定せず検索した。100件の文献より、該当する11論文を抽出した。

●参考にした二次資料

- 厚生労働省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班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎誌 2011; 53: 78-122.

●引用文献

- Deegens JK, et al. Drugs Aging 2007; 24: 717-32.(レベル5)
- Passerini P, et al. Nephrol Dial Transplant 1993; 8: 1321-5.(レベル3)
- Bizzarri D, et al. Contrib Nephrol 1993; 105: 65-70.(レベル5)
- Nolasco F, et al. Kidney Int 1986; 29: 1215-23.
- Tse KC, et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316-20.(レベル4)
- Al-Khader AA, et al. Clin Nephrol 1979; 11: 26-30.(レベル4)
- Nagai R, et al. Clin Nephrol 1994; 42: 18-21.(レベル4)
- Zent R, et al. Am J Kidney Dis 1997; 29: 200-6.(レベル4)
- Branten AJ, et al. QJM 1998; 91: 359-66.(レベル4)
- Ponticelli C, et al. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 444-50.(レベル2)
- Quaglia M, et al. Drugs 2009; 69: 1303-17.(レベル5)

【補助療法・支持療法】

CQ 23 RA系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか?

推薦グレード B RA系阻害薬は高血圧を合併するネフローゼ症候群において、尿蛋白減少効果があり推奨する。ただし、高血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどうかは明らかでない。

● 要 約

RA 系阻害薬がネフローゼ症候群を示す膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症において尿蛋白減少効果を報告する研究がいくつかあるが、RA 系阻害薬のみで完全寛解に達するまでの効果はほとんど報告されていない。また、これらの研究において高血圧がないネフローゼ症候群症例のみを対象とした研究はほとんどない。

● 背景・目的

近年、ACE 阻害薬や ARB といった RA 系阻害薬が、糖尿病性腎症や慢性腎炎等の腎疾患に対して抗尿蛋白効果や腎機能低下抑制効果が報告されている。これまでに ACE 阻害薬が、高血圧を有する非糖尿病性腎障害で尿蛋白 3 g/日以上を呈している症例に対して、尿蛋白を有意に減少させ、腎機能低下抑制作用を認めたと報告されている¹⁾。そのほか、少数ではあるもののネフローゼ症候群やそれに準ずる尿蛋白を呈する症例に対して RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果を検討した。

● 解説

1. 膜性腎症

成人のネフローゼ症候群の原因として、一次性糸球体疾患では膜性腎症が最も頻度が高い。膜性腎症でネフローゼ症候群をきたした症例に対する ACE 阻害薬や ARB の有用性を検討した研究がいくつか存在する。

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ついて、自然寛解や長期予後の予測因子に関する検討を行っている²⁾。多変量解析の結果、ACE 阻害薬および ARB 投与は自然寛解に寄与する独立した因子であり、尿蛋白減少に有効であることが明らかとなった。一方、Kosmadakis らの報告ではネフローゼ症候群を呈する膜性腎症 27 症例に対してリシノプリルとロサルタンをおのおの 12 カ月間投与した際、尿蛋白はリシノプリル群(13 例)で 4.82 g→1.75 g/日、ロサルタン群(14 例)で 4.55

g→2.54 g/日と有意に減少した³⁾。これらの報告より、膜性腎症でネフローゼ症候群を呈した症例に RA 系阻害薬は有効であると考えられる。

2. 膜性増殖性糸球体腎炎

ネフローゼ症候群を呈する膜性増殖性糸球体腎炎に対する RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果については、ごく少数の報告が存在する。Giri ら⁴⁾は、組織学的に膜性増殖性糸球体腎炎と診断された 30 例をエナラプリル投与群、Ca 拮抗薬のニフェジピン投与群、コントロール群に分けて観察した。開始前のアルブミン尿は、エナラプリル群 3.3±1.0 g/日、ニフェジピン群 3.0±1.3 g/日、コントロール群 3.6±0.6 g/日と、ネフローゼ症候群あるいはそれに近い蛋白尿を呈しており、これらの症例にステロイドや免疫抑制薬の投与はなされていなかった。観察開始から 9 カ月後の時点で、コントロール群およびニフェジピン群では蛋白尿は増加したが、エナラプリル群ではアルブミン尿の有意な減少を認めた(投与前 3.3±1.0 g/日、投与後 1.6±1.1 g/日)。この結果から、ネフローゼ症候群、あるいはそれに準ずる程度の尿蛋白を認める膜性増殖性糸球体腎炎に対して RA 系阻害薬の尿蛋白減少効果が期待できるものと考えられる。

3. 巢状分節性糸球体硬化症

巣状分節性糸球体硬化症については、Usta ら⁵⁾の報告がある。組織学的に巣状分節性糸球体硬化症と診断された 23 例に対して、13 例をロサルタン投与群、10 例をコントロール群に分けて 12 カ月間観察した。これらの症例では観察開始前に平均 19.8±11.3 カ月間にわたって副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与が行われていたが、治療反応性不良のため 23 例中 21 例で投与は中止されていた。残り 2

例に対して、1例には副腎皮質ステロイド薬とアザチオプリン、もう1例に対してはシクロホスファミドと副腎皮質ステロイド薬の投与が継続された。両群の血圧や検査所見、病理学的所見は同程度であった。観察開始12カ月後の時点で、ロサルタン投与群では尿蛋白が有意に減少した(ロサルタン投与前3.6±0.5 g/日、投与後1.9±0.7 g/日)が、コントロール群では開始時3.4±0.4 g/日から12カ月後6.6±1.7 g/日と有意に尿蛋白が増加した。以上より、巢状分節性糸球体硬化症によるネフローゼ症候群に対しては、RA系阻害薬の尿蛋白減少効果が期待できると考えられる。

4. IgA腎症

IgA腎症に対するRA系阻害薬の尿蛋白減少効果について、Chengら⁶⁾はランダム化比較試験(RCT)のメタ解析を行い、11のRCTで報告されたIgA腎症全463例を、ACE阻害薬あるいはARB投与群(233例)とほかの降圧薬を投与あるいは何も投与しなかったコントロール群(230例)で比較し、ACE阻害薬あるいはARB投与群はコントロール群と比較して有意に尿蛋白が減少したことを報告している。しかしながら、ネフローゼ症候群を呈するIgA腎症に限局したRA系阻害薬の尿蛋白減少効果に関する報告はなく、適応となる症例に対しては尿蛋白減少効果を期待して投与を検討すべきと考えられる。

ネフローゼ症候群を原疾患別に検索した結果、多くの疾患においてRA系阻害薬の使用は、尿蛋白減少効果が期待できると考えられた。しかしながら、微小変化型ネフローゼ症候群においては、RA系阻害薬の尿蛋白減少効果に関する明確な報告はこれまでにない。一方、正常血圧の慢性腎疾患を対象としたRA系阻害薬の尿蛋白減少効果も報告されているが^{7~9)}、正常血圧を呈するネフローゼ症候群に限局した群でその有効性の報告はない。そのほか、レニ

ン阻害薬であるアリスキレンやアルドステロン拮抗薬に関しても、ACE阻害薬やARBとの併用による尿蛋白減少効果が報告されており^{10,11)}、今後期待される薬剤である。ただし、アリスキレンはALTITUDE試験の中間解析結果を踏まえて¹²⁾、2012年6月の添付文書改訂でACE阻害薬あるいはARBを投与中の糖尿病患者ではアリスキレンの併用は禁忌となつたためその使用には注意を要する。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, ACE inhibitor, angiotensin II receptor blocker)で、2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

1. 松尾清一、他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

●引用文献

1. The GISEN group. Lancet 1997; 349: 1857-63. (レベル2)
2. Polanco N, et al. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 697-704. (レベル4)
3. Kosmadakis G, et al. Scand J Urol Nephrol 2010; 44: 251-6. (レベル2)
4. Giri S, et al. J Assoc Physicians India 2002; 50: 1245-9. (レベル2)
5. Usta M, et al. J Intern Med 2003; 253: 329-34. (レベル2)
6. Cheng J, et al. Int J Clin Pract 2009; 63: 880-8. (レベル1)
7. Kincaid-Smith P, et al. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 597-601. (レベル2)
8. Tomino Y, et al. J Nephrol 2009; 22: 224-31. (レベル4)
9. Nakamura T, et al. Am J Hypertens 2007; 20: 1195-201. (レベル2)
10. Parving HH, et al. N Engl J Med 2008; 358: 2433-46. (レベル2)
11. Navaneethan SD, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 542-51. (レベル1)
12. Parving HH, et al. N Engl J Med 2012; 367: 2204-13. (レベル2)

CQ 24 利尿薬はネフローゼ症候群の浮腫軽減に対して推奨されるか？

推奨グレード B 経口利尿薬、特にループ利尿薬は、浮腫の軽減に対して有効であり推奨する。

推奨グレード B 静注利尿薬は、経口利尿薬の効果が不十分な場合、体液量減少に有効でありその使用を考慮する。

● 要 約

経口ループ利尿薬単独、あるいは経口ループ利尿薬とチアジド系利尿薬の併用はネフローゼ症候群の浮腫軽減に有効である。静注ループ利尿薬が重症浮腫症例に適応があると考えられる。単回投与、複数回投与、持続投与の効果を比較研究したデータは認められない。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群の浮腫に対して利尿薬の有用性を検討した直接のエビデンスは存在しないが、わが国のネフローゼ症候群診療指針ではネフローゼ症候群の浮腫に対して利尿薬はよい適応であり、最も有効なのがループ利尿薬であるとされている。しかしながら、一般にネフローゼ症候群では利尿薬が効きにくく、高用量の使用を要することが多い。また、経口、静注により有効性に関する差があるかどうかも議論がある。経口利尿薬の浮腫軽減に関するエビデンスがどこまであるか検討した。

● 解説

1. 経口利尿薬

利尿薬のなかでは、ループ利尿薬が最も有効である。フロセミドは半減期が短いため、内服では1日2~3回の投与が必要となる。また、ネフローゼ症候群を呈する患者では利尿薬が効きにくく、高用量の使用を要することが多い。経口のループ利尿薬において、効果発現最大投与量は明確となっていないが、腎機能正常例では1回120 mg、中等度腎障害例(GFR 20~50 mL/分)では1回160~320 mg、高度腎障害例(GFR 20 mL/分以下)では1回320~400 mgが最大使用量とされる。一方、チアジド系利尿

薬は、ループ利尿薬との併用により単独では得られない利尿作用が期待されるため、ループ利尿薬単独で浮腫のコントロールが不十分な場合には積極的な併用を推奨する¹⁾。通常、ヒドロクロロチアジドを1日25~50 mg使用するが、腎機能低下例では1日100~200 mgまで增量する。カリウム保持性利尿薬のアルドステロン拮抗薬には、腎保護作用や尿蛋白低下作用があり、またほかの利尿薬による低カリウム血症を予防できる利点もあり、高カリウム血症に注意しながら併用も検討する。

2. 静注利尿薬

ネフローゼ症候群で経口利尿薬の効果が不十分の場合、腸管浮腫による影響を考慮し、静脈内投与が検討される。重症の浮腫を伴った小児のネフローゼ症候群に対してフロセミド静注(1 mg/kg/回、ただし最大量40 mg/回を1日2回)とスピロノラクトン経口(1.25 mg/kg/回、ただし最大量50 mgを1日2回)を併用した報告では、1日後の体重減少率は平均4.06%、退院時(平均3.30日後)の体重減少率は平均7.37%であり、フロセミド静注は体液量減少に有効であった²⁾。静脈内投与の場合、単回投与を複数回繰り返す方法と持続注入を行う方法があるが、静脈内1回投与の最大使用可能量は腎機能正常例で120 mg、中等度腎障害例で160 mg、高度腎障害例では200 mgとされる。持続投与の場合は、腎機能正常例で10 mg/時、中等度腎障害例で20 mg/時、高度腎

障害例で40 mg/時程度まで增量可能とされている。しかしながら、ネフローゼ症候群でこれら2つの方法を直接的に比較した報告はなく、ICU患者や心不全患者の検討では、持続注入が尿量増加に対してより有効であったとする報告³⁾と、両者において体重変化や体液喪失量に有意差を認めなかったという報告⁴⁾がみられる。また、ループ利尿薬の効果が十分に得られない場合、血中でループ利尿薬がより多くのアルブミンと結合して腎臓へ到達しやすくなるようフロセミドとアルブミンを混合して静脈内投与する治療法が行われる場合もあるが、前向きランダム化比較試験においてその有効性は明らかとなっていない^{5,6)}。

そのほか、利尿による浮腫改善が期待できる薬剤としてヒト型心房Na利尿ペプチドやトルバプタンがあるが、ネフローゼ症候群に対し有効であるかは現時点では明らかではない。

●文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, diuretics)で2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

●引用文献

1. Nakahama H, et al. Nephron 1988; 49: 223-7. (レベル4)
2. Kapur G, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 907-13. (レベル4)
3. Ostermann M, et al. Nephron Clin Pract 2007; 107: c70-6. (レベル2)
4. Felker GM, et al. N Engl J Med 2011; 364: 797-805. (レベル2)
5. Fliser D, et al. Kidney Int 1999; 55: 629-34. (レベル4)
6. Akcicek F, et al. BMJ 1995; 310: 162-3. (レベル4)

CQ 25 アルブミン製剤はネフローゼ症候群の低蛋白血症改善を目的として推奨されるか?

推奨グレード D アルブミン製剤のネフローゼ症候群における浮腫や低蛋白血症に対する改善効果はなく、高血圧を悪化させる可能性があり推奨しない。

推奨グレード C1 ただし、重篤な循環不全や大量の胸腹水を呈する場合には、効果は一時的ではあるもののアルブミン製剤の使用が有効なことがある。

●要約

アルブミン製剤のネフローゼ症候群に対する浮腫改善・利尿効果は明らかでない。むしろ、高血圧を悪化させる場合がある。

●背景・目的

ネフローゼ症候群では、糸球体から漏出したアルブミンは近位尿細管で再吸収を受け、近位尿細管障害を増悪させることにもつながる。動物実験においても、アルブミン負荷によって尿蛋白を惹起させたモデルでは、糸球体上皮細胞の変性や足突起の喪失

が惹起されることが知られている。また、一般的にネフローゼ症候群の治療においては利尿薬とアルブミン製剤を併用することが多いため、アルブミン製剤単独での尿蛋白減少効果を検討した研究はない。アルブミン製剤がネフローゼ症候群の症状改善に対して有効かどうか検討した。

● 解説

重度の浮腫の治療目的に利尿薬に加えてアルブミン製剤を投与した研究では、尿量の増加に有効とする報告もあるなかで^{1~4)}、アルブミン製剤併用による利尿作用の増強効果はほとんどみられないとする報告もあり⁵⁾、その浮腫改善・利尿効果は明らかでない。微小変化型ネフローゼ症候群を後ろ向きに検討した報告では、アルブミン製剤投与症例で寛解までの期間が延長し再発も多かったとされている⁶⁾。これは、アルブミン負荷増大により足細胞傷害が惹起されることで寛解が得られにくくなる可能性が示唆されている。また、ネフローゼ症候群のアルブミン製剤投与症例では、高血圧などの合併症が有意に多かったとする報告もある⁵⁾。

しかしながら、重篤な低アルブミン血症を呈するネフローゼ症候群で、膠質浸透圧低下による有効循環血漿量の低下に伴う乏尿や血圧低下がみられる場合、血栓症発症の危険性が高い場合、急性かつ重症の末梢性浮腫あるいは呼吸困難を伴う胸腹水を呈する場合には、利尿薬に加えて1週間を限度として短期的な高張アルブミン製剤の投与を検討されるべきである。この場合にも効果は一時的であるため、漫然と投与しないことが重要である。

これらの結果より、ネフローゼ症候群患者における浮腫や低蛋白血症改善に対しては原疾患の治療が優先され、アルブミン製剤の投与は補助療法にすぎず、症状や病態に応じて使用を考慮すべきと思われる。

● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード：albumin, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

1. Fliser D, et al. Kidney Int 1999; 55: 629-34. (レベル4)
2. Ghafari A, et al. Saudi J Kidney Dis Transpl 2011; 22: 471-5. (レベル4)
3. Na KY, et al. J Korean Med Sci 2001; 16: 448-54. (レベル4)
4. Dharmaraj R, et al. Pediatr Nephrol 2009; 24: 775-82. (レベル4)
5. Haws RM, et al. Pediatrics 1993; 91: 1142-6. (レベル4)
6. Yoshimura A, et al. Clin Nephrol 1992; 37: 109-14. (レベル4)

CQ 26 抗血小板薬・抗凝固薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少と血栓予防に推奨されるか?

推奨グレードC2 抗血小板薬、抗凝固薬は、単独でネフローゼ症候群における尿蛋白を減少させる効果があるかどうか明らかでない。

推奨グレードC1 抗凝固薬投与はネフローゼ症候群の血栓症予防に有効であり使用を考慮する(予防投与は保険適用外)。抗血小板薬は、ネフローゼ症候群の血栓症予防に関する有効性は明らかではない。

● 要 約

抗血小板薬、抗凝固薬が単独でネフローゼ症候群の蛋白尿減少効果を示す証拠は少ない。よって有効性は明らかでない。ワルファリンに関しては致死的肺塞栓症の発症数が減少したとする報告がある。

● 背景・目的

抗血小板薬(塩酸ジラゼプ, ジピリダモール)・抗凝固薬(ワルファリン)は、ネフローゼ症候群を呈さない IgA 腎症、糖尿病性腎症、多発性囊胞腎に対して尿蛋白減少効果が報告されている^{1~4)}。抗血小板薬・抗凝固薬がネフローゼ症候群においても有効かどうか検討した。また、ネフローゼ症候群では静脈系血栓症の合併頻度が高い。しかし、抗凝固薬の血栓症予防効果の詳細は明らかでない。ネフローゼ症候群の血栓症予防に対する抗凝固薬の使用の有用性について検討した。

● 解説

1. 尿蛋白減少効果

▶ A. IgA 腎症

わが国での非ネフローゼ型も含む IgA 腎症に関するメタ解析では、抗血小板薬の尿蛋白減少効果と腎保護作用が示唆されている²⁾。一方、IgA 腎症に関する別のメタ解析でも抗血小板薬や抗凝固薬の尿蛋白減少効果については示されているが腎保護効果は明らかではなかった。また、同研究のサブ解析で、薬剤間の尿蛋白減少効果、腎保護効果を検討したところ、ジピリダモールの尿蛋白減少効果、ウロキナーゼの尿蛋白減少効果と腎機能低下抑制作用を認めたと報告されている⁵⁾。しかしながら、小児 IgA 腎症を対象とした長期間観察したランダム化比較試験においては、抗血小板薬などの支持療法群と抗血小板薬にステロイドを加えた群では後者で有意に腎機能が保持されたとする報告があり、抗血小板薬のみの治療では、長期的な腎機能保持効果に限界があるものと思われる¹⁾。

▶ B. ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群では、尿中に多量の蛋白が漏出することに起因した有効循環血漿量の低下による血液濃縮や肝臓におけるコレステロールや凝固因子の産生亢進、副腎皮質ステロイド療法のため過凝固状態となっていることから、抗血小板薬や抗凝固薬投与により、深部静脈血栓症や腎静脈血栓症などの予防効果が期待される。しかし、これまでにネフローゼ症候群を対象として抗血小板薬の使用による尿蛋白減少効果に関する有効性を示す報告は少なく⁶⁾、ランダム化比較試験では原発性膜性増殖性糸球体腎炎を原疾患とするネフローゼ症候群におけるアスピリンとジピリダモールの併用の尿蛋白減少効果が報告されている⁷⁾。一般にネフローゼ症候群では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬との併用が多いことも抗血小板薬や抗凝固薬単独での尿蛋白減少効果を検討した研究が少ない原因となっている。

2. 血栓症予防効果

▶ A. 抗凝固薬の有用性

ネフローゼ症候群の血栓症予防に対する抗凝固薬の使用の有用性についての前向き比較検討試験はなかった。1974~1996年のブルガリアにおける小児ネフローゼ症候群 447 例を対象とした後ろ向き観察研究では、ネフローゼ症候群の 2% に血栓症が認められた。特に、ステロイド抵抗性の症例に血栓症が認められ、そのうち 91% が静脈血栓であった。下肢静脈血栓、下大静脈血栓が主体であり、利尿薬併用症例でその頻度が高かった。また、血栓が原因で死亡した症例も認められた。一方、抗凝固薬による治療で血栓溶解が認められたとともに、新たな血栓形成は認められなかった⁸⁾。また、ネフローゼ症候群を呈した膜性腎症に対する検討では、出血による致死的合併症の出現が、血栓による致死的合併症を上回る条件は、ネフローゼ症候群期間が長いこと、血栓の診断、および塞栓症を疑う症状であった⁹⁾。さらに、4 年間の観察研究のメタ解析では、ワルファリンによる予防的抗凝固療法により回避された致死的肺塞栓症の発症数は、致死性出血合併症の発生数の約 2 倍と推定され有用性が示された⁹⁾。なお、予防投与に関しては、保険適用外である。

▶ B. 具体的な投与量

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドラインでは、周術期の血栓予防には、弾性ストッキングの使用に加え、低用量未分画ヘパリン (low dose unfractionated heparin : LDH) の 8 時間もしくは 12 時間ごとの 5,000 単位皮下注、APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) の正常値上限を目標とした未分画ヘパリンの投与、PTINR が 1.5~2.5 を目標としたワルファリンの投与

が推奨されている。さらに、米国胸部外科学会(ACCP)によるエビデンスに基づいた臨床ガイドライン(第9版)によると、整形外科領域などにおける静脈血栓塞栓症(VTE)予防として経口Xa阻害薬に加えて経口直接トロンビン阻害薬であるダビガトランも推奨されている。

●文献検索

文献は、PubMed(キーワード：antiplatelet, anti-thrombotic, anticoagulation, dilazep, dipyridamole, human, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. Circulation J 2004; 68(Suppl IV): 1079-

- 152.
- #3. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141(2 Suppl) : 7s-47s.

●引用文献

1. Kamei K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1301-7. (レベル 2)
2. Taji Y, et al. Clin and Exp Nephrol 2006; 10: 268-73. (レベル 1)
3. Nakamura T, et al. Nephron 2001; 88: 80-2. (レベル 2)
4. Nakamura T, et al. Diabetes Care 2000; 23: 1168-71. (レベル 2)
5. Liu XJ, et al. Intern Med 2011; 50: 2503-10. (レベル 1)
6. Tojo S, et al. Contrib Nephrol 1978; 9: 111-27. (レベル 4)
7. Zäuner I, et al. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 619-22. (レベル 2)
8. Lilova MI, et al. Pediatr Nephrol 2000; 15: 74-8. (レベル 4)
9. Sarasin FP, et al. Kidney Int 1994; 45: 578-85. (レベル 4)

CQ 27

スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか?

推奨グレードC1 スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善に有効であり使用を推奨する。ただし、心血管系疾患の発症を予防し生命予後改善効果があるかは明らかでない。

●要約

ネフローゼ症候群の症例にスタチン製剤を使用しても、一般人と同様に総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪低下作用、HDLコレステロール増加作用がある。しかし、心血管疾患予防効果や生命予後改善効果を一次エンドポイントとした前向き研究がなく、生命予後改善効果は不明である。

●背景・目的

脂質異常症はネフローゼ症候群の主たる徵候であるとともに、治療薬として頻用される副腎皮質ステロイド薬やシクロスボリンによっても助長され得る。ネフローゼ症候群にみられる高LDLコレステロール血症や高中性脂肪血症は心血管疾患のリスクを上昇させる可能性が危惧される。ネフローゼ症候

群を対象として、スタチン製剤による介入が脂質代謝異常と生命予後の改善効果を有しているか検討した。

●解説

1. 脂質代謝異常

142例のネフローゼ症候群患者における後ろ向き

コホート研究では、心筋梗塞の発症が対象患者群と比較して5.5倍に増加し、死亡リスクも2.8倍に増加していたとの報告がある¹⁾。したがって、特に大量の尿蛋白が長期間(3カ月以上)持続する難治性ネフローゼ症候群においては、より強い心血管イベントのリスクとなることが懸念される。

スタチン製剤によるネフローゼ症候群の脂質代謝異常改善効果については、一般人と同様に、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪低下作用、HDLコレステロール増加作用が報告されている。Valdivielsoらの報告では、アトルバスタチン投与により、総コレステロール(投与前 309.4 ± 60.7 mg/dL → 6カ月後 210.0 ± 65.7 mg/dL)、LDLコレステロール(投与前 222.0 ± 60.7 mg/dL → 6カ月後 128.8 ± 48.0 mg/dL)低下作用を認め、逆にHDLコレステロール(投与前 39.8 ± 12.0 mg/dL → 6カ月後 42.9 ± 16.2 mg/dL)増加作用があり、その有効性は確立されている²⁾。しかしながら、ネフローゼ症候群の治療薬として、シクロスボリンが使用される場合には、ピタバスタチン、ロスバスタチンは併用禁忌であり、そのほかのスタチン製剤に関しても、併用によりスタチン製剤の血中からの消失遅延により横紋筋融解症が出現しやすいため十分な注意が必要である²⁾。

2. 心血管系疾患・生命予後

しかし、ネフローゼ症候群に対して、スタチン製剤の心血管疾患予防効果や生命予後の改善効果を一次エンドポイントとして前向きに検討した研究はこれまでにない。

ネフローゼ症候群に対するスタチン製剤投与は、腎機能低下を抑制することが報告されている^{3,4)}。心血管疾患を有する腎臓病患者のメタ解析では、スタチン製剤が尿蛋白を減少させ、わずかに腎機能の低下を抑制すると報告されている⁵⁾。また、小規模な

がら、ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症においても同様に、シンバスタチンによる脂質異常の改善とともに尿蛋白排泄量の減少を認めたという報告がある⁶⁾。

そのほかに、スタチン製剤には抗酸化作用、抗血小板凝集抑制作用、細胞増殖抑制作用、抗炎症作用など多彩な作用が知られている。さらに、内皮機能改善効果が報告されていることから、潜在的には生命予後改善作用を有する可能性が示唆される⁷⁾。しかしながら、ネフローゼ症候群の治療薬として、シクロスボリンが使用される場合には、ピタバスタチン、ロスバスタチンは併用禁忌であり、そのほかのスタチン製剤に関しても、併用によりスタチン製剤の血中からの消失遅延により横紋筋融解症が出現しやすいため十分な注意が必要である。

●文献検索

文献は、PubMed(キーワード: statin, proteinuria, coronary heart disease, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

●参考にした二次資料

1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

●引用文献

1. Ordoñez JD, et al. Kidney Int 1993; 44: 638-42. (レベル4)
2. Valdivielso P, et al. Nephrology (Carlton) 2003; 8: 61-4. (レベル2)
3. Fried LF, et al. Kidney Int 2001; 59: 260-9. (レベル4)
4. Gheith OA, et al. Nephron 2002; 91: 612-9. (レベル2)
5. Sandhu S, et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2006-16. (レベル4)
6. Rayner BL, et al. Clin Nephrol 1996; 46: 219-24. (レベル2)
7. Dogra GK, et al. Kidney Int 2002; 62: 550-7. (レベル4)

CQ 28 エゼチミブはネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか?

推薦グレードC2 エゼチミブ単独投与のネフローゼ症候群における脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかではなく推奨しない。

● 要 約

ネフローゼ症候群を対象疾患としてエゼチミブ単独投与の臨床効果を検証した論文はなく、脂質代謝異常や生命予後の改善効果は明らかでない。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群を対象としたエゼチミブ単独投与における脂質代謝異常や生命予後の改善効果を検討した研究があるか検討した。

● 解説

透析療法施行中の患者を含むCKDを対象とし、心血管イベント発症率を検討したランダム化比較試験(SHARP研究)では、エゼチミブとシンバスタチン併用療法がプラセボ群と比較して、LDL低下作用を示し、有意に心血管イベント発症率を低下させたことが示されている¹⁾。また、脂質異常症を呈する非糖尿病性CKDを対象に、ピタバスタチン単独投与群とエゼチミブとピタバスタチン併用群を比較したところ、エゼチミブ併用群のほうがピタバスタチン単独投与群よりも有意に総コレステロール(投与前 $243.6 \pm 12.8 \text{ mg/dL} \rightarrow$ 投与後 $154.2 \pm 10.5 \text{ mg/dL}$)、LDLコレステロール(投与前 $167.9 \pm 10.8 \text{ mg/dL} \rightarrow$ 投与後 $82.2 \pm 10.0 \text{ mg/dL}$)、中性脂肪(投与前 $162.8 \pm$

$9.7 \text{ mg/dL} \rightarrow$ 投与後 $128.8 \pm 6.9 \text{ mg/dL}$)低下効果を認め、有意な尿蛋白減少効果も認めたとの報告がある²⁾。しかしながら、ネフローゼ症候群を対象疾患としてエゼチミブ単独投与の臨床効果を検証した論文はなく、本薬剤単独での脂質代謝異常や生命予後の改善効果に関しては明らかでない。

● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: ezetimibe, chronic kidney disease)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

- Baigent C, et al. Lancet 2011; 377: 2181-92. (レベル2)
- Nakamura T, et al. Pharmacol Res 2010; 61: 58-61. (レベル2)

CQ 29 LDLアフェレシスは難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか?

推薦グレード C1 LDLアフェレシスは、高LDLコレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し有効であり推奨する。

● 要 約

症例研究レベルにおいて、LDLアフェレシスは難治性ネフローゼ症候群に対する尿蛋白減少効果が約半数の症例に認められる。

● 背景・目的

難治性ネフローゼ症候群において、LDLアフェレシスは持続する脂質異常症を改善させるのみでなく免疫調節にも働き、免疫療法の効果促進や、腎機能保持に寄与することが期待されている。文献的にどの程度エビデンスがあるか検討した。

● 解説

1980年代後半に巢状分節性糸球体硬化症(FSGS)を中心とする難治性ネフローゼ症候群患者に対し、LDLアフェレシスを行うことで寛解に至る例が報告され¹⁾、その後各種臨床研究でFSGSへの有効性を示す結果が報告されている^{2~4)}。LDLアフェレシスは、わが国では難治性ネフローゼ症候群を呈するFSGSで脂質異常症を認める症例に対して、3カ月間12回のLDLアフェレシス施行が保険で認められている。

武曾らは、49例の難治性ネフローゼ症候群に対してLDLアフェレシスを行い、治療終了4週間以内に尿蛋白が低下し、改善が認められた症例は53.1% (FSGS症例では51.9%・非FSGS症例では54.5%)

と報告している⁵⁾。

症例研究が主体の報告であるが、LDLアフェレシスは、FSGSを代表とする難治性ネフローゼ症候群で高LDLコレステロール血症を伴う症例における尿蛋白減少に対し有効と考えられる。

● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: LDL apheresis, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一、他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 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(松尾清一主任研究者). 2012; 36-9.

● 引用文献

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. Muso E, et al. Clin Nephrol 2007; 67: 341-4. (レベル4)
4. Hattori M, et al. Am J Kidney Dis 2003; 42: 1121-30. (レベル5)
5. 武曾恵理、他. Ther Res 2012; 33: 211-4. (レベル4)

CQ 30 体外限外濾過療法(ECUM)はネフローゼ症候群の難治性浮腫・腹水に対して推奨されるか?

推薦グレードC1 薬物療法によるコントロールが困難な難治性浮腫や腹水に対して、体外限外濾過療法(ECUM)による除水は有効であり推奨する。

● 要約

症例研究において、ECUMはネフローゼ症候群の浮腫や腹水に対する改善効果が報告されている。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群は、利尿薬に抵抗性の難治性浮腫や胸腹水を呈する場合がある^{1,2)}。その場合に

ECUMは治療選択肢の1つである。文献的にどの程度エビデンスがあるか検討した。

● 解説

静脈内投与を含む利尿薬に抵抗性を示す症例に対して、ECUM は過剰な水分や塩分を除去する方法として有効であるとの報告がある^{3,4)}。また、その報告のなかで、ECUM を導入することにより、導入前と同量の利尿薬で体液量のコントロールが可能になっていることから、除水に伴い、血漿蛋白濃度の上昇や体液貯留の改善がみられることで利尿薬の効果が回復する可能性も示唆される。

症例研究として報告があるのみであるが、ネフローゼ症候群において、薬剤による体液コントロールが困難で、呼吸や循環動態に影響を及ぼすような状態の場合には、ECUM を導入すべきと考えられる。

また、重篤な低アルブミン血症を伴う血管内脱水の症例では、アルブミンの点滴を行いながら ECUM を施行することも考慮する。

● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード：ultrafiltration, nephrotic syndrome)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.

● 引用文献

- Smith DE, et al. J Pharm Sci 1985; 74: 603-7. (レベル 5)
- Keller E, et al. Clin Pharmacol Ther 1982; 32: 442-9. (レベル 5)
- Asaba H, et al. Acta Med Scand 1978; 204: 145-9. (レベル 5)
- Fauchald P, et al. Acta Med Scand 1985; 217: 127-31. (レベル 5)

CQ 31 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防にST合剤は推奨されるか?

推奨グレード C1 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中のニューモシスチス肺炎予防としてST合剤は有効である可能性があり推奨する。

● 要 約

ネフローゼ症候群に対する直接的な有効性を示す論文はないものの、ほかの類似の病態に対するガイドラインから考えて、ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防に ST 合剤投与は妥当と考えられる。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、免疫グロブリン低下、およびステロイドを含めた、免疫抑制薬使用による細胞性免疫の低下による易感染性が診療上重要な問題である。一方、感染症予防に対する ST 合剤の有用性も示されている、そこで、ネフローゼ症候

群の感染症予防に ST 合剤は有効かについて検討した。

● 解説

ネフローゼ症候群の感染症予防に ST 合剤は有効かについては、PubMed(nephrotic syndrome, trim-

ethoprim sulfamethoxazole)で、2012年4月に期間を限定せず検索したところ、8本の論文が検索されたが、abstract reviewの結果、本ガイドラインに採用できる有用な論文はなかった。

一方、ST合剤の治療的有効性が示されているニューモ시스チス肺炎に対して、ネフローゼ症候群と同様に免疫抑制を使用する関節リウマチなどの治療では、ST合剤の予防内服が勧められている。種々の病態に中等量以上のステロイドやシクロスボリン、アザチオプリンを使用すると、高率にニューモ시스チス肺炎が合併することが報告されている。非HIV感染症でのメタ解析の結果では、ニューモ시스チス肺炎の致死率は40%前後と非常に高い。そこで、**免疫抑制療法中の急速進行性腎炎症候群、MTXならびに生物学的製剤使用中の関節リウマチ、急性リンパ球白血病、免疫抑制作用の強い特定の抗癌薬、副腎皮質ステロイド使用中(PSL換算で20mg/1カ月以上)の血液疾患、および腎移植後の症例に対する種々のガイドライン**では、ST合剤の予防内服が勧められている(医薬品適応外使用:合剤2錠、連日あるいは隔日投与)。なお、ST合剤の処方は、腎機能低下例に対しては、以下を参考とする(**クレアチニンクリアランス15~30mL/分:半量に減量、クレアチニンクリアランス15mL/分未満:投与しないことが望ましい**)。骨髄抑制、皮疹、低ナトリウム血症などの副作用を認めることもあり注意が必要である。

したがって、ネフローゼ症候群に対する直接的な

有効性を示す論文はないものの、ほかの類似の病態に対するガイドラインから考えて、全例にでは無いものの、免疫抑制薬や生物学的製剤や副腎皮質ステロイドの一定量以上の投与(PSL換算で20mg/日を1カ月以上)がある場合にはネフローゼ症候群の感染症予防にST合剤は妥当と考えられる。

●文献検索

PubMed(nephrotic syndrome, trimethoprim sulfamethoxazole)で、2012年7月に期間を限定せず検索した。

8件の文献より、タイトルおよび抄録を検討したが、本CQに有用な論文はなかった。

●参考にした二次資料

- #1. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン
- #2. 関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害療法施行ガイドライン
- #3. 関節リウマチ(RA)に対するアダリムマブ使用ガイドライン
- #4. Segal BH, et al. J Natl Compr Canc Netw 2008; 6: 122-74.
- #5. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 36-9.
- #6. Am J Transplant 2004; 4 Suppl: 135-41.
- #7. 厚生労働省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班
- #8. 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 5: 78-122.

●引用文献

なし

CQ 32 ネフローゼ症候群の感染症予防に免疫グロブリン製剤は推奨されるか?

推薦グレード C1 低ガンマグロブリン血症があり感染症のリスクが高い症例では、感染予防に免疫グロブリン製剤の使用を考慮してもよい(予防投与は保険適用外)。

● 要 約

エビデンスは少ないながら、低ガンマグロブリンを呈するネフローゼ症候群の感染予防に免疫グロブリン製剤は有効である可能性が示されている。投与する際は、リスクや医療経済面などデメリットを十分考慮する。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、原疾患あるいは治療により免疫グロブリンが低下することがある。また、感染症は、ネフローゼ症候群において、主要な死因の1つである。そこで、ネフローゼ症候群の感染予防における免疫グロブリン製剤の有効性を検討した。

● 解説

ネフローゼ症候群症候群の感染予防に対する免疫グロブリン投与に関するシステムティックレビューでは、成人に関する無作為対象試験はなかった。一方、小児に関しては、中国で行われた12の研究、762例を対象とした解析結果が報告されている¹⁾。免疫グロブリン投与は、非特異的な院内感染に関しては、感染予防効果があった(RR 0.47, 95% CI, 0.31-0.73)。しかし、いずれの検討も小規模のものであり、方法にも問題があるため、エビデンスのレベルとしては低いと結論づけられている¹⁾。

一方、ネフローゼ症候群86例における後ろ向き観察研究では、86例中16例に感染症を認めた²⁾。6例が死亡、2例が腎不全に陥った。IgGが600 mg/dL以下では、600 mg/dL以上に比して6.74倍の感染リスクであった。クレアチニン2.0 mg/dL以上で感染のリスクは、5.31倍であった。IgGが600 mg/dL以下の症例18例に対して4週ごとグロブリンを10～

15 g投与すると、IgGを600 mg/dL以上に維持でき、感染のリスクを600 mg/dL以上の群と同程度まで改善できた。このように免疫グロブリン投与により、IgGを600 mg/dL以上に維持すると、感染の危険を軽減できることが示唆された²⁾。

以上より、低ガンマグロブリン血症のネフローゼ症候群患者における、免疫グロブリン投与による感染症に対する予防効果は示唆されるが十分にエビデンスがない。投与の必要性にあたってはリスクや医療経済面などデメリットを十分考慮して使用を検討する。なお、予防投与は保険適用外使用となる。

● 文献検索

PubMed(nephrotic syndrome, immunoglobulin replacement)で、2012年7月に期間を限定せず検索した。

16件の文献より、タイトルおよび抄録で2件の論文を抽出した。

● 参考にした二次資料

- 厚生労働省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班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 5: 78-122.

● 引用文献

- Wu HM, et al. Cochrane Database Syst Rev 2012; 4: CD003964. (レベル1)
- Ogi M, et al. Am J Kidney Dis 1994; 24: 427-36. (レベル4)

CQ 33 ネフローゼ症候群の治療で抗結核薬の予防投与は推奨されるか?

推奨グレード C1 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中で潜在性結核感染症が疑われる症例では、抗結核薬の投与は必要であり推奨する(予防投与は保険適用外)。

● 要 約

潜在性結核感染症の場合、ネフローゼ症候群に対する治療としての免疫抑制療法によりこれが活動性結核となるリスクが高まる。ネフローゼ症候群に限定した潜在性結核感染症の治療の報告は乏しいが、免疫抑制療法が必要なネフローゼ症候群では潜在性結核感染症の治療が必要である。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、原疾患あるいは治療により易感染状態となる。また、結核は、このような易感染状態においては注意すべき感染症である。そこで、ネフローゼ症候群における抗結核薬の潜在性結核感染症に対する治療における必要性を検討した。

● 解説

ネフローゼ症候群による結核感染のリスクは高いが、抗結核薬の潜在性結核感染症による直接的な検討はない。しかし、ネフローゼ症候群と同様の免疫抑制状態に対する抗結核薬の潜在性結核感染症に対する投与の有用性からネフローゼ症候群においても投与が推奨される。

1. ネフローゼ症候群による結核感染症

インドにおける小児ネフローゼ症候群の感染症に関する154例の後ろ向き研究では、平均32カ月の観察期間中にステロイド治療により肺結核の発症が10.4%にみられた¹⁾。また、同様のインドにおける小児ネフローゼ症候群300例の検討では、28例(9.3%)に結核感染症を認めた。1例は治療開始前に、残り27例は免疫抑制療法開始後の発症であった。ステロイド反応性や腎機能低下は感染のリスクではなく、ステロイド大量投与は結核感染のリスクを増加させ

た²⁾。このように、ネフローゼ症候群においては、結核に十分な注意を払う必要があるが、その予防について検討された報告はない。なお、結核感染の有無を判定するために、患者の血液を結核菌特異抗原とともに培養し、Tリンパ球から分泌されるインターフェロン-γを測定するクオントイフェロン検査あるいはT-SPOT検査が有用である。

2. 免疫抑制状態における潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与

ネフローゼ症候群と同様免疫抑制薬により治療を行う腎移植では、結核の発症が20~70倍高いためINHの潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与の効果を検討したメタ解析の結果が報告されている。6つの非無作為試験、5つの無作為比較試験による11の試験を対象とした結果では、非無作為比較試験では、INHの潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与の有効性を示唆する所見を認めた。また、無作為比較試験709例に関する解析では、INH投与が結核感染のリスクを0.33倍まで低下させ、副作用の頻度に差はなかった³⁾。さらに、生体腎移植400例における検討では、INH投与群では1例のみの結核発症を、非投与群では16例の結核症を認めた。なお、INH投与中断を要するような合併症はなかった⁴⁾。

潜在性結核感染症は保険適用であり、さらには結核指定医療機関であれば届出に基づいて治療費が公費で負担されることもある。

3. ほかのガイドライン

また、「結核診療ガイドライン」においては、1日10 mg 以上のプレドニゾロンや免疫抑制薬を使用する症例で、結核の化学療法歴のない者でツベルクリン反応陽性者や、胸部 X 線上結核感染の証拠となる所見(单なる胸膜瘻着像や石灰化のみの者も含む)がある者については、潜在性結核症として INH 300 mg により 6 カ月間の治療を行うことを提唱している。また、潜在性結核感染症治療指針においては、INH は 5 mg/kgBW/日(最大量 300 mg/日)による 9 カ月間の治療が推奨されている。

以上のように、免疫抑制薬投与下における INH の潜在性結核感染症に対する抗結核薬投与は、結核の発症を軽減できることが示されており、移植と同様免疫抑制薬を高頻度で使用するネフローゼ症候群においてもその有効性が推測される。

● 文献検索

PubMed(nephrotic syndrome, tuberculosis およ

び tuberculosis, prophylaxis, kidney)で、2012 年 7 月に期間を限定せず検索した。

139 件の文献より、タイトルおよび抄録で 4 件の論文を抽出した。

● 参考にした二次資料

- #1. 結核診療ガイドライン(日本結核病学会)
- #2. 厚生労働省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班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 5: 78-122.
- #3. 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. Kekkaku 2013; 88: 497-512.

● 引用文献

- 1. Gulati S, et al. Pediatr Nephrol 1995; 9: 431-4. (レベル 4)
- 2. Gulati S, et al. Pediatr Nephrol 1997; 11: 695-8. (レベル 4)
- 3. Currie AC, et al. Transplantation 2010; 90: 695-704. (レベル 1)
- 4. Naqvi R, et al. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 634-7. (レベル 2)

CQ 34 B 型肝炎合併ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法は推奨されるか?

推奨グレード C1 B 型肝炎ウイルス治療を開始してから免疫抑制療法を開始することを推奨する。

● 要 約

B 型肝炎合併例に免疫抑制療法を行う場合は、免疫抑制療法開始前に、B 型肝炎ウイルス感染に関する検索を十分に行い、感染が確認された際には、B 型肝炎ウイルス治療を行ってから免疫抑制療法を開始する。

● 背景・目的

ステロイドや免疫抑制薬の使用で B 型肝炎が再燃することが知られている。また、B 型肝炎が明らかに持続感染している場合には、ステロイドや免疫抑制薬といった免疫抑制療法で劇症肝炎化する可能性もある。そこで、B 型肝炎合併例に関する免疫抑制

療法について検討した。

● 解説

B 型肝炎合併例に関する免疫抑制療法については、PubMed(nephrotic syndrome, HBV)で、2012 年 4 月に期間を限定せず検索したところ、70 本の論

文が検索されたが、abstract reviewの結果、本CQのエビデンスに採用できる有用な論文はなかった。

そこで、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告一を参照した。ここでは、肝炎合併糸球体腎炎の治療ではなく、B型肝炎合併のあるネフローゼ症候群症例の治療の一般を記載する。

1. 治療前のスクリーニング検査

まず治療前のスクリーニングに関しては、HBV再活性化リスク群の同定を目的にスクリーニング検査として、すべての症例にHBs抗原およびHBc抗体、HBs抗体を測定する。HBs抗原が陽性の場合はさらにHBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA定量検査を実施する。HBs抗原陰性でHBc抗体、HBs抗体いずれも陰性の場合でも、患者がすでに免疫抑制状態にある場合には抗体が検出されないことがあり、HBV-DNA定量検査まで行うことが望ましい。スクリーニングの方法と治療方法を図に記載する(「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラン」^{#3)}より改変)。

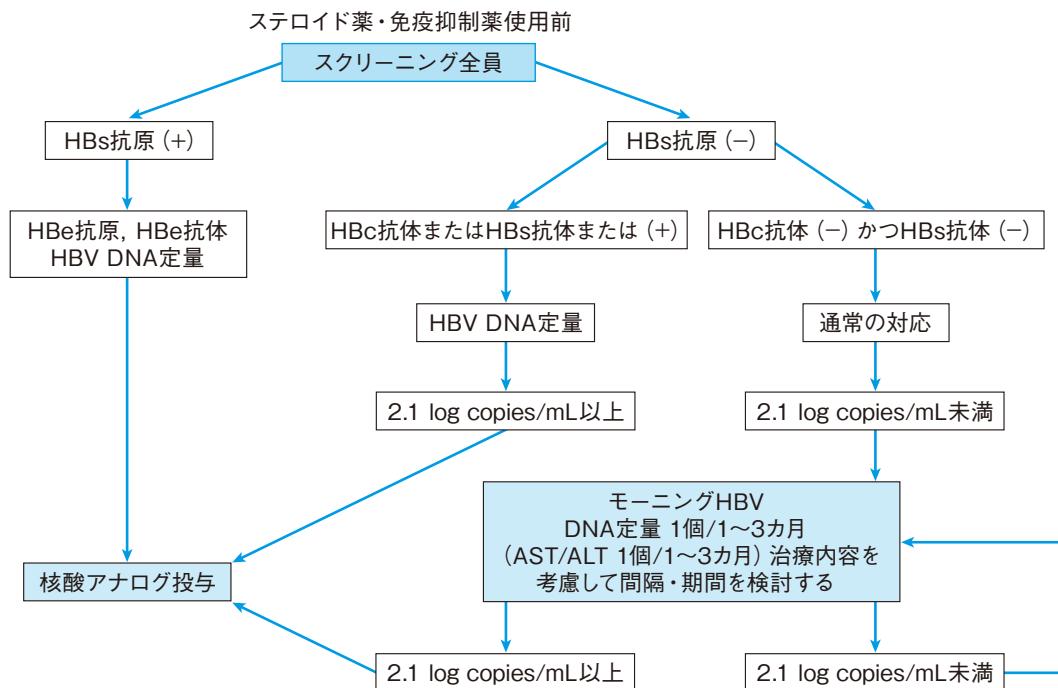
2. 再活性化に対する予防

一方、B型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効である。核酸アナログとしてはエンテカビルの使用が推奨される。また、免疫抑制後少なくとも12カ月は核酸アナログ投与を継続すること、および核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察することが推奨される。ただし、HBV再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後不良であり、発症前の予防投与が必要である。

3. 既感染例に対する対応

また、抗HBs抗体、抗HBc抗体が陽性である既感染者に対して、強力な免疫抑制が必要となった場合には、HBV-DNAの測定を行い、陽性の場合には免疫抑制・化学療法を開始する前にB型肝炎ウイルスに対する治療を開始することが望ましい。また、その後も定期的にHBV-DNAの測定を繰り返すことが推奨される。ウイルスの持続感染が認められた場合には、核酸アナログによるB型肝炎ウイルス治療を行ってから治療をするほうが好ましく、肝臓専門医に相談することが推奨されている。

以上より、免疫抑制療法開始前に、B型肝炎ウイルス感染に関する検索を十分に行い、感染が確認さ



図

れた際には、B型肝炎ウイルス治療を行ってから免疫抑制療法を開始する必要がある。

ウイルス消失後に免疫抑制療法を開始した場合は、定期的にHBV-DNAの測定を繰り返す必要がある。

●文献検索

B型肝炎合併例に関する免疫抑制療法が可能かについては、PubMed(nephrotic syndrome, HBV)で、2012年7月に期間を限定せず検索した。

70件の文献より、タイトルおよび抄録を検討したが、本CQに有用な論文はなかった。

【生活指導・食事指導】

CQ 35 膜性腎症の癌合併率は一般人口より高いのか？

推薦グレード なし わが国の膜性腎症の癌合併率は欧米ほど高率ではないが、一般人口との比較は明らかでない。

●要約

膜性腎症における癌合併頻度は、欧米とわが国で異なり、わが国では従来の欧米からの報告より低い可能性がある。

●背景・目的

膜性腎症において、ときに悪性腫瘍の合併を認めると、その頻度について検討した。

●解説

膜性腎症における癌合併頻度は、欧米とわが国で異なり、わが国では従来の欧米からの報告より低い可能性がある。

1. 欧米での報告

膜性腎症と癌合併に関しては、欧米からの報告が

●参考にした二次資料

- #1. 厚生労働省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班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 5(3 2): 78-122.
- #2. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝炎疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓 2009; 50: 38-42.
- #3. 「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」. 2013(http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)

●引用文献

なし

主体である。1988～2003年のノルウェーにおける膜性腎症161例の後ろ向き研究の検討では、癌の発症は12例(7.5%)であり、膜性腎症における癌の平均発症頻度は2.4/100人年であった。癌の発症は高齢者に多かった。さらに、膜性腎症における癌発症例の死亡率は、非発症例に比して高かった¹⁾。同様に、フランスで行われた1994～2001年の後ろ向きコホート研究では、240例の膜性腎症のうち24例(10%)に腎生検時あるいは腎生検後1年以内に悪性腫瘍が確認された。これは、一般的の発症率に比して、男性で9.8倍、女性で12.3倍の高リスクであった。さらに、リスクは加齢に従って上昇した。なお、臨

床データに癌群と非癌群の間に差はなかったが、喫煙率は、癌群で高かった²⁾。さらに別の検討でも、97例中9例(10.3%)に悪性腫瘍を認めた。治療経過の追えた7例のうち2例は、腫瘍の治療により蛋白尿は寛解し、1例は腎不全に至った。また、4例は癌の再燃に伴って蛋白尿が持続した³⁾。このように欧米の報告では、膜性腎症患者の7~10%に悪性腫瘍の合併を認めると報告されている。

2. わが国での報告

一方、わが国の主要医療機関にアンケート形式で調査した以前の難治性ネフローゼ症候群の診療指針では、最終観察までに悪性腫瘍で死亡した症例は、膜性腎症で1.2%、巣状分節性糸球体硬化症で1.4%であった。さらに、膜性腎症の経過中における悪性腫瘍の併発は3.4%であった。さらに、2012年に日本腎臓学会・腎生検レジストリ(J-RBR)における膜性腎症の集計データ(平均年齢62.2±14.3)が報告され、悪性腫瘍に関連した膜性腎症は813症例のうち8例(1.0%)で、固体癌は前立腺癌と肺癌の2例のみであった。また、中国における20年間の観察研究では、膜性腎症のうち、腫瘍に関連した二次性膜性腎症の頻度は、約3%であった。これらの報告によると、わが国を含めたアジア人では、腫瘍に関連する

二次性膜性腎症は従来の欧米からの報告より低い可能性がある。合併する悪性腫瘍に関しては、固体癌としては、諸外国では肺癌が最も多く報告され、次いで、消化器癌、腎癌と続くが、わが国では、肺癌が比較的少なく消化器系悪性腫瘍が最も多かった。

●文献検索

PubMed(membranous nephropathy, cancer)で、2012年7月に期間を限定せず検索した。310件の文献より、タイトルおよび抄録で3件の論文を抽出した。

●参考にした二次資料

- 厚生労働省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班難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 5: 78-122.

●引用文献

- Bjørneklett R, et al. Am J Kidney Dis 2007; 50: 396-403.(レベル4)
- Lefaucheur C, et al. Kidney Int 2006; 70: 1510-7.(レベル4)
- Burstein DM, et al. Am J Kidney Dis 1993; 22: 5-10.(レベル5)

CQ 36 ネフローゼ症候群における安静・運動制限は推奨されるか?

推奨グレードC2 ネフローゼ症候群における安静・運動制限の有効性は明らかではないので推奨しない。

●要約

ネフローゼ症候群を呈する患者における安静および運動制限の効果を直接的に検証した報告はない。ネフローゼ症候群による血液凝固能亢進や長期臥床による血流うつ滞は、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の危険因子と考えられていることから、過度の安静は好ましくない。深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症予防のための運動は許容される。

● 背景・目的

運動負荷は短期的には蛋白尿を増加させることが多数報告されているが、運動による一時的な変化が、ネフローゼ症候群の尿蛋白量や腎機能などの長期予後に影響し得るかは不明である。ネフローゼ症候群における安静および運動制限の必要性に関して検討を行った。

● 解説

ネフローゼ症候群を呈する患者における安静および運動制限の効果を直接的に検証した報告はない。Fuiano らの報告によると、非ネフローゼレベルの蛋白尿を呈する IgA 腎症患者に対してトレッドミルによる運動負荷を加えたところ、安静時と比較し運動終了 60 分後には蛋白尿は有意に増加したが、120 分後にはむしろ減少していた。非ネフローゼレベルの蛋白尿を呈する患者の場合は、運動制限の必然性は乏しいと結論づけられている¹⁾。また浦上らは、慢性腎炎患者 20 名に対して嫌気性代謝閾値相当の運動負荷を 1 回 15 分、1 日 2 回、2 週間継続し、その前後で蛋白尿および CCr を観察した結果、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の群および 2.5 mg/dL 以上の群いずれにおいても蛋白尿および CCr に有意な変化は示さなかったと報告している²⁾。寛解状態にあるネフローゼ症候群患者に関しては、運動制限を支持する臨床的なエビデンスはないと考えられる。むしろステロイド投与中は、肥満症予防やステロイド性骨粗鬆症予防の観点からも、運動療法が必要と考えられる。CKD 成人患者に対する運動訓練について、32 件のランダム化比較試験のメタ解析の結果、定期的な運動を行うことで、

有酸素性能力や歩行能力など体力の向上、安静時の収縮期および拡張期血圧の低下、健康関連 QOL などの改善が得られたとの報告もある。

一方、寛解状態にないネフローゼ症候群患者に対しては安静が指示されることが多い。しかし、ネフローゼ症候群による血液凝固能亢進や長期臥床による血流うっ滞は、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の危険因子と考えられていることから、過度の安静は好ましくない。深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症予防のための運動は許容されると考えられる。

● 文献検索

文献は、PubMed(キーワード: exercise, physical exercise, rest, limitation of exercise, urinary protein, proteinuria, nephrotic syndrome)で、2012 年 7 月までの期間で行った。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 佐々木成, 他. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.
- #3. Nawata H, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research(2004). J Bone Miner Metab 2005; 23: 105-9.
- #4. 安藤太三, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009 年改訂版). 日本循環器学会 2008 年度合同研究班報告
- #5. Heiwe S, et al. Exercise training for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2011; (10): CD003236.

● 引用文献

1. Fuiano G, et al. Am J Kidney Dis 2004; 44: 257-63.(レベル 5)
2. 浦上正弘. 奈良医学雑誌 1990; 41: 615-26.(レベル 4)

CQ 37 ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群に予防接種は推奨されるか?

推薦グレード B ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ患者では、感染リスクに応じて肺炎球菌およびインフルエンザをはじめとする不活化ワクチンの接種を推奨する。

● 要 約

ステロイド・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者において、肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザワクチン接種による感染阻止効果を直接検証した報告はない。しかし感染リスクが高いことやワクチン接種により予想される利点および安全性を考慮すると、予防接種を行うことが明らかに不適当と考えられる場合を除き、接種が推奨される。一方、免疫抑制療法中の生ワクチン投与は現時点では一定の見解がない。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群においては、免疫グロブリンや補体成分の尿中喪失から、液性免疫の低下が生じる。また細胞性免疫の低下を示す報告もあり、感染症の発症リスクが高いと考えられている。さらに、治療薬としてステロイド薬および免疫抑制薬が投与されている患者では細胞性免疫の低下が著しく、感染症の発症リスクはより高くなるが、免疫抑制療法により、ワクチン接種の効果が十分に得られないことも懸念されるため、その有効性について検討した。

● 解説

1. 肺炎球菌ワクチン

ワクチン接種後の抗体価上昇に要する期間を考慮すると、免疫抑制療法を開始する2週間以上前に、肺炎球菌ワクチンを接種することが理想であるが、現実には困難なことが多いと考えられる。免疫抑制療法中の肺炎球菌ワクチン接種の有効性について検討した。

Fuchshuberらは、ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者を含む小児および若年成人CKD患者40例に対して23価肺炎球菌ワクチン接種を行い、接種後の抗体価を測定したところ、ネフローゼ症候群の患者では、抗体価の2倍以上の上昇もしくは抗体価200以上が89%に得られた。また接種6カ月後の時点では78%の患者、12カ月後の時点では56%の患者に抗体価の上昇がみられた。接種12カ月後の時点で抗体価が低下していた3例の患者に対して再接種を行ったところ、2例は抗体価の有意な上昇がみられたが、効果は6カ月間持

続しなかった。再接種も含めてワクチン接種に関する重大な有害事象は発生しなかった。肺炎球菌ワクチン接種は重篤な有害事象を呈することなく効果的に免疫反応を惹起するが、CKD患者ではワクチン接種後抗体価の低下がみられることがあり、抗体価の測定が必要となる場合もある。またワクチン再接種の効果に関してはさらなる検討が必要であると結論づけている¹⁾。肺炎球菌ワクチンに関しては、米国予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告で、ネフローゼ症候群の患者では、ワクチン接種の感染阻止効果は証明されていないものの、肺炎球菌性疾患の感染リスクが高いことやワクチン接種により予想される利点および安全性を考慮するとワクチン接種が正当化されることから、接種が推奨されている。2009年に発表された日本感染症学会「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」では、65歳以上の高齢者、またはネフローゼ症候群の患者、免疫抑制化学療法(副腎皮質ステロイドの長期全身投与を含む)を受けている患者など、肺炎球菌による重篤疾患に罹患する危険性がきわめて高い場合や、肺炎球菌特異抗体濃度が急激に低下する可能性のある場合は、ワクチン初回接種から5年以上経過した時点で、再接種の対象者としている(小児については、前回接種から3年後に再接種を考慮する)。免疫抑制療法中の肺炎球菌ワクチン接種後の抗体価の推移などは不明な点が多く、初回接種の時期、初回接種から再接種までの期間や、再々接種以降に関しては今後検討が必要と考えられる。

2. インフルエンザワクチン

ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者に対するインフルエンザワクチン接種による感染阻止効果を直接検証した報告はない。一般

に、腎疾患患者はインフルエンザ罹患のハイリスク者と報告されている。わが国で2009年に新型インフルエンザのパンデミックが問題となった際は、ネフローゼ症候群でステロイド薬や免疫抑制薬の投与を受けているものは、ワクチン接種の最優先対象とされた。USRDSの2007年版年次報告では、Medicareに登録された66歳以上の一般住民とCKD患者へのインフルエンザワクチン接種歴とその後の入院率および死亡率を検討した結果、インフルエンザワクチンを接種したCKD患者は、非接種患者に比較し1～3月までの死亡率が34%低く、入院率が13%低下した。またインフルエンザもしくは肺炎での入院率は12%，菌血症・ウイルス血症・敗血症での入院率は29%，呼吸器系感染症での入院率が7%低下している²⁾。

予防接種を行うことが明らかに不適当と考えられる場合を除き、ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群患者への肺炎球菌ワクチンおよびインフルエンザウイルスワクチン接種は推奨される。

3. 生ワクチン

免疫抑制薬内服中への生ワクチン接種は添付文書上などでは禁忌になっているが、予防接種ガイドラインでは禁忌ではなく、予防接種要注意者となって

いる。したがって、現時点では一定の見解がない。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:vaccine, vaccination, pneumococcal disease, influenza, nephrotic syndrome)で2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 佐々木成, 他. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009; 51: 905-1066.
- #3. 「肺炎球菌ワクチン再接種に関するガイドライン」日本感染症学会. 肺炎球菌ワクチン再接種問題検討委員会. 2009
- #4. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1-24.
- #5. Fiore A E, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-54.
- #6. 予防接種ガイドライン(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/guideline/1.html>)

● 引用文献

1. Fuchshuber A, et al. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 468-73.(レベル4)
2. Collins AJ, et al. Am J Kidney Dis 2008; 51: S1-320.(レベル4)

CQ 38 ネフローゼ症候群における大腿骨骨頭壊死の予防法はあるのか?

推薦グレードなし ネフローゼ症候群における予防策の検討は見当たらない。ステロイドの使用量を必要最小限とすることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

● 要 約

ネフローゼ症候群の患者を対象として、ステロイド性大腿骨骨頭壊死の予防法を直接検証した報告はない。現在のところ、ネフローゼ症候群においても、ステロイドの過剰な使用を避けることが、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。

● 背景・目的

大腿骨骨頭壊死はステロイド治療に伴う重症の合併症であり、一度発症すると股関節痛や歩行障害などからADLを著しく低下させ、外科的治療が必要となる可能性が高い。全身性エリテマトーデス(SLE)や臓器移植患者などを対象とした多数の研究から、1日当たりのステロイド最大投与量やステロイドパルス療法、ステロイド総投与量などと大腿骨骨頭壊死発症との関連性が報告されている。ネフローゼ症候群の治療に必要最小限のステロイド投与を行うこと以外に、ステロイド療法中の大腿骨骨頭壊死発症を予防し得る手立てがあるか検討を行った。

● 解説

ステロイド療法による大腿骨骨頭壊死の発症機序として、酸化ストレスや血管内皮細胞障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓などの関与が指摘されている。病因として疑われるこれらの因子に対する加療を行うことが予防につながると考えられ、抗凝固療法やスタチン投与などが報告されている。また近年のMRIの進歩および普及により、疼痛などで臨床的に大腿骨骨頭壊死が発症する以前に、MRI画像上で大腿骨骨頭壊死の発生が診断できるようになっている。ネフローゼ症候群の患者を対象として大腿骨骨頭壊死の予防法を直接検証した報告はないが、SLEおよび腎移植患者を対象として検討を行った報告がある。

1. SLE

Nagasawaらは、SLE患者のステロイド性大腿骨骨頭壊死に対する抗凝固療法の予防効果を検証している。新規にSLEと診断され、40mg/日以上のプレドニゾロン投与が行われる患者60例を対象に、ワルファリン投与群と非投与群で大腿骨骨頭壊死発症の有無を比較した。無症候性の大腿骨骨頭壊死をMRIで評価し、症候性の大腿骨骨頭壊死を単純X線で評価したところ、無症候性の大腿骨骨頭壊死はワルファリン投与群で21%、非投与群で33%であった($p=0.13$)。症候性の大腿骨骨頭壊死はワルファリン投与群で4.8%、非投与群で14%であった($p=$

0.08

0.08)。また無症候性の大腿骨骨頭壊死は、89%が3カ月以内に発症していた。**大腿骨骨頭壊死発症のリスク因子としては、ステロイドパルス療法が最も影響していた。**著者らは、SLE患者のステロイド性大腿骨骨頭壊死に対して、ワルファリンによる抗凝固療法は予防効果をもつ可能性があると結論づけている¹⁾。

2. 腎移植

腎移植患者におけるステロイド誘発性骨頭壊死の危険性をスタチン投与が軽減し得るかを検証した報告では、2,881例を対象として検討を行い、338例(12%)がスタチン投与を受け、2,543例(88%)がスタチン投与を受けていなかった。スタチン投与群のなかで15例(4.4%)が骨頭壊死を発症し、非投与群の180例(7%)が骨頭壊死を発症した。Kaplan-Meier法での骨頭壊死非発症率の比較では、スタチン使用の有無で有意差はみられなかった。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、スタチン使用は骨頭壊死発症の予測因子とはならず、男性、拒絶反応の回数、若年での移植などが関連していた²⁾。

3. ネフローゼ症候群

現在のところ、**ネフローゼ症候群においても、ステロイドの過剰な使用を避けることが、ステロイド性大腿骨骨頭壊死の予防策につながる可能性がある。**

ステロイド性骨粗鬆症に対して投与されるビスホスホネート薬について、ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死の発症予防に対する有効性を論じた報告はないが、大腿骨骨頭壊死発症後の進展予防に関しては報告がある。Laiらは³⁾ネフローゼ症候群に対してステロイド投与を行った症例を含む、早期の非外傷性大腿骨骨頭壊死患者40例をアレンドロネート投与群と非投与群に分け経過を比較した。アレンドロネート70mg/週を25週間投与した群では非投与群と比較し、大腿骨頭の圧潰および股関節全置換術の施行が有意に抑制されたと報告している。一方、Wangらは⁴⁾ステロイド性を含む48例の大膝骨骨頭壊死患者を、体外衝撃波治療単独群と体外衝撃波治療およびアレンドロネート併用投与の2群に分け、アレンドロネートの上乗せ効果を検証した。その結果両群で疼痛や関節機能及び画像所見に有意差はなく、アレンドロネートの上乗せ効果は乏しいと結論

づけている。ビスホスホネート薬の大腿骨骨頭壊死進展予防効果に関して、現時点では統一した見解は得られていない。

●文献検索

検索は PubMed(キーワード : prevention, osteonecrosis of femoral head, steroid induced osteonecrosis, steroid induced osteonecrosis of the femoral head(ONFH), nephrotic syndrome)で 2012 年 7 月までの期間で行った。

●参考にした二次資料

#1. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011;

53 : 78-122.
 #2. 佐々木成, 他. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. 日腎会誌 2009 ; 51 : 905-1066.

●引用文献

1. Nagasawa K, et al. Lupus 2006 ; 15 : 354-7.(レベル 3)
2. Ajmal M, et al. Orthop Clin North Am 2009 ; 40 : 235-9.(レベル 4)
3. Lai KA, et al. J Bone Joint Surg Am 2005 ; 87 : 2155-9.(レベル 2)
4. Wang CJ, et al. Arch Orthop Trauma Surg 2008 ; 128 : 901-8.(レベル 2)

CQ 39 ネフローゼ症候群の発症・再発予防に精神的ストレス回避は推奨されるか?

推奨グレード C1 小児の頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防に精神的ストレス回避が有効であり、これらの病型では再発予防に精神的ストレス回避を推奨する。ただし、成人ネフローゼ症候群では再発予防に精神的ストレス回避が有効かは明らかでない。

●要 約

ネフローゼ症候群の新規発症と精神的ストレスとの関係についての報告はいまだないが、小児において精神的ストレスとネフローゼ症候群再発との関係についての報告がみられ、両者の因果関係を強く示唆すると結論づけられている。一方、成人における原発性ネフローゼ症候群の発症・再発と精神的ストレスの因果関係についての報告はいまだなく、今後の検討課題である。

●背景・目的

これまで、ネフローゼ症候群の再発と精神的ストレスとの関係については、その可能性に関して語られることはあったが、客観的な検証はほとんどなされていない。今回ネフローゼ症候群の発症・再発予防と精神的ストレスとの関連について検討を行った。

●解説

ネフローゼ症候群の新規発症と精神的ストレスとの関係についての報告はいまだないが、小児において精神的ストレスとネフローゼ症候群再発との関係についての報告がみられる。小児ネフローゼ症候群の患者 58 例について、12 歳以上の患者本人および患者の母親計 74 例に対してアンケートによる意識調査を行い、精神的ストレスと再発との関連について検討した報告がある。それによると、精神的スト

レスによる再発の経験があるとしたものは74例中45例(65%)であり、逆に精神的ストレスと再発に関係はないとしたものは74例中20例(27%)であった。また、精神的ストレスと再発の間に関係があると回答した45例のうち、ストレスからの解放によって経過がよくなつたかを尋ねたところ、44%が再発しにくくなつたと回答し、逆によくならなかつたとの回答が9%、そのほかは不明(47%)という結果であった。統計的解析はなされていないが、両者の因果関係を強く示唆すると結論づけられている¹⁾。また同一著者による報告で、小児ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群における再発の契機に関する検討がなされている。再発に明らかな契機・誘因があるか否かをアンケートで調査し、契機・誘因としては、感冒罹患、感冒以外の感染症、学校での出来事、怠薬、家庭内の出来事、アレルギー、薬剤減量、睡眠不足などをあげている。35例の患者に観察期間中442回の再発が生じた。そのうち135回は誘因があり、296回は誘因がなかった。誘因としては、感冒および学校での出来事が多かった。誘因がある再発は、定期外来受診間のなかで比較的の時期と関係なく生じているが、誘因がない再発は、定期外来受診日の3日以内に生じることが多く、McNemar検定

では同時期の再発はほかの時期と比較し有意に多かった。またこの病院受診関連再発は自然寛解が多かった。小児ステロイド依存性頻回再発型ネフローゼ症候群では、感冒罹患や学校での出来事に加え、病院への受診そのものも再発の契機となり得ると考察されている²⁾。

一方、成人における原発性ネフローゼ症候群の発症・再発と精神的ストレスの因果関係に関する報告はいまだなく、今後の検討課題である。

● 文献検索

検索はPubMed(キーワード: mental stress, prevention, relapse, onset, nephrotic syndrome)で2012年7月までの期間で行った。

● 参考にした二次資料

1. 吉川徳茂、他。小児一次性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版。日児誌2005;109:1066-75。

● 引用文献

1. Takahashi S, et al. J Jpn Pediatr Soc 1996; 100: 72-7.(レベル4)
2. Takahashi S, et al. Pediatr Nephrol 2007; 22: 232-6.(レベル4)

CQ 40 ネフローゼ症候群における脂質制限食は脂質異常と生命予後改善に推奨されるか?

推奨グレードC1 ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症改善に有効であり推奨する。ただし、ネフローゼ症候群患者の生命予後を改善するかどうかは明らかでない。

● 要 約

ネフローゼ症候群患者において、低コレステロール食や野菜大豆食による脂質制限が脂質代謝異常を改善させる。しかし、生命予後の改善に効果があるか検証した論文はなかった。

● 背景・目的

ネフローゼ症候群による脂質異常症では、高LDL

コレステロール血症や中性脂肪の上昇がみられ、心血管系疾患のリスクの上昇や腎病変の進展につながる。ネフローゼ症候群に対して脂質制限食が脂質異

常症や生命予後の改善に有効であるか検討した。

● 解説

ネフローゼ症候群の脂質異常症に対して、HMG-CoA還元酵素阻害薬が尿蛋白を減少させ、腎機能低下を抑制する可能性が報告されている。しかし、脂質制限食がネフローゼ症候群の脂質異常症に対する有効性を検討した報告は少ない。D'Amicoらは、特発性膜性腎症で、脂質異常症を合併したネフローゼ症候群患者24例において、たんぱく質制限(0.7 g/kg 体重/日)・脂質制限(全カロリーの30%以下、多価不飽和脂肪酸が豊富)・低コレステロール(200 mg/日以下)を含む食事療法が脂質異常を改善させ、尿蛋白を減少することを報告した¹⁾。また高LDLコレステロール血症を有する無治療のネフローゼ症候群20例を対象に、野菜大豆食(脂質は全カロリーの28%、蛋白質0.71 g/kg 体重/日、多価不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比2.5)の有効性が検討された。8週間の野菜大豆食の期間では、LDLコレステロール値は有意に低下し(230 mg/dL→162 mg/dL)、尿蛋白量も減少したが、野菜大豆食を中止するとLDLコレステロール値と尿蛋白量は上昇した²⁾。

近年、食生活の欧米化に伴い、脂質摂取量は増加しており、日本人の食事摂取基準(2010年版)では、脂質の%エネルギー比率は30歳未満で30%以下、30歳以上で25%以下を目標値として策定されている。伝統的な日本食は脂質制限として動脈硬化性疾患の予防に有効であり、日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012においてもCKD患者は脂質の%エネルギー摂取比率は健常者と同様に20~25%とされている。日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予

防ガイドライン2012年版」では、食事療法として総摂取エネルギーと栄養素配分の適正化が求められ、高LDLコレステロール血症が持続する場合、コレステロール摂取量の制限(200 mg/日以下)、飽和脂肪酸のエネルギー比率は7%未満、LDLコレステロール低下作用を有する水溶性食物繊維や植物ステロールの摂取などが推奨されている。エビデンスは少ないが、ネフローゼ症候群において脂質制限食は脂質異常症を改善する可能性があり、さらにスタチン製剤を用いてCKDのLDLコレステロール目標値に近づけることが重要である。脂質制限食による脂質異常症の改善と尿蛋白減少効果から、長期的に良好な影響が及ぼされると予想されるが、脂質制限食とネフローゼ症候群患者の生命予後の関連を検討した報告はない。

● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, dietary fats)で、2012年7月までの期間で検索した。

● 参考にした二次資料

- #1. 松尾清一、他. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.
- #2. 横野博文、他. CKD診療ガイド2012. 日腎会誌 2012; 54: 1031-189.
- #3. 日本人の食事摂取基準(2010年版)厚生労働省HP(http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/syokuji_kijyun.html)
- #4. 寺本民生、他. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版.

● 引用文献

1. D'Amico G, et al. Clin Nephrol 1991; 35: 237-42.(レベル4)
2. D'Amico G, et al. Lancet 1992; 339: 1131-4.(レベル4)