

Ⅳ 治療

3

治療解説と治療アルゴリズム

要 約

ネフローゼ症候群の治療法を病型別にまとめた。また、記載した治療法の関連エビデンスとなる CQ のステートメントあるいは解説の一部を列記した。さらに、補助療法・支持療法、生活指導・食事指導にかかわる内容に関しても、CQ のステートメントあるいはその解説の一部を列記した。

このガイドラインに提示した治療法は、2002 年に厚生労働省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によって提示された「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」¹⁾、2011 年に第 2 次改訂版として発表された「ネフローゼ症候群診療指針」²⁾に示された治療指針を参考に作製している。わが国あるいは海外ですでに発表されたエビデンス論文を基に、新しい考え方も盛り込んでいる。

残念ながら提示した CQ が治療法、あるいは治療アルゴリズムすべてを論理的に支持するようにはなっていない。可能な限り、ここに提示した治療法や治療アルゴリズムに沿った判断の参考となるように CQ は設けられている。

現在のネフローゼ症候群は、患者が高齢化しておりかつ内科的合併症も多く有するようになっていく。したがって個々の患者の治療法に関しては必ずしもガイドラインに示された治療法に遵守する必要はなく、個別的対応も必要であると考えられる。

また、薬剤の使用法に関しては、「難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針」、「ネフローゼ症候群診療指針」の内容を参考として、本ガイドライン作成委員による意見も加えて記載している。必ずしも海外の論文に記載された薬剤選択、あるいは薬剤治療量は日本人にそのまま適応できるものではないと判断している。

なお、保険外適用の治療薬は、2013 年ガイドライン作成時点での判断に基づくものであり、将来的には保険適用薬に変更となる可能性もある。

参考文献

1. 堺 秀人, 他. 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.
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 ; 53 : 78-122.

1) MCNS の治療

1. 初期治療

初期治療量としてプレドニゾロン 0.8~1 mg/

kgBW/日(最大 60 mg)相当で開始し、寛解後 1~2 週間持続して使用する。したがって初期量を 2~4 週程度持続する。その後 2~4 週ごとに 5~10 mg ずつ漸減する。5~10 mg/日に達したら再発をきたさな

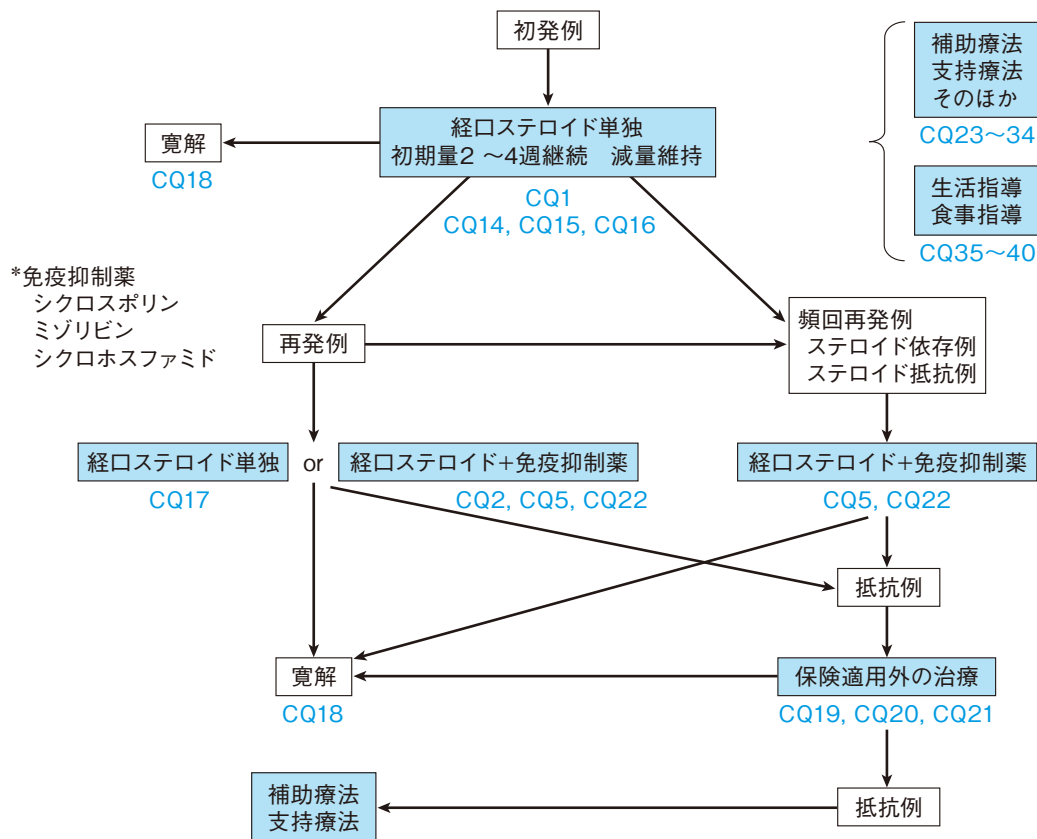


図 1 MCNS の治療

い最小量で1~2年程度漸減しながら継続し中止する。ステロイドパルス療法は安易に選択するのではなく、経口ステロイドの吸収障害が予測される際に使用を考慮する。

- 微小変化型ネフローゼ症候群では初回の経口ステロイド療法により高い寛解率が得られる(CQ 1)。
- 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(CQ 1)。
- ステロイドパルス療法は、重篤な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する(CQ 1)。
- 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)には経口ステロイドを使用することを勧める(CQ 14)。
- 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(CQ 15)。
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用予

防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 16).

- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが、微小変化型ネフローゼ症候群では24週は続ける必要があるともいわれる(CQ 18).

2. 再発例

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。

- ネフローゼ症候群再発時の治療法に関しては意見が分かれている(CQ 17).

3. 頻回再発例，ステロイド依存例，ステロイド抵抗例

ステロイドに加えて、免疫抑制薬(シクロスポリン 1.5～3.0 mg/kgBW/日、またはシクロホスファミド 50～100 mg/日、またはミゾリビン 150 mg/日)を追加投与する。

(ミズリビンの有効性は成人では十分に確認されていないが、小児で有効性が確認されており治療選択

薬として記載した)

(免疫抑制薬を使用する際は、年齢、合併症などを考慮して慎重に使用する。合併症発現は高齢者で多くなる)

- 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポ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(CQ 2, CQ 5)。
- 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ポリン、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(CQ 5)。
- ミゾリピンは、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(CQ 5)。
- ステロイド依存例あるいはステロイド抵抗例に関してもシクロスポリン、シクロホスファミドの追加は尿蛋白減少に対してはある程度有効である(CQ 5)。
- 近年高齢者でもMCNSの発症がみられる。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、高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、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いので注意が必要である(CQ 22)。

4. 保険外適用(2013年ガイドライン作成現在)の治療薬

通常の保険適用範囲の治療薬を使用しても抵抗性を示す症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるリツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンの使用が考えられるが、これらの薬剤の尿蛋白減少、腎機能低下抑制に対する有効性はエビデンスが少なく明らかではない。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(CQ 19, CQ 20, CQ 21)。

2) FSGS の治療

1. 初期治療

初期投与量として経口プレドニゾロン(PSL) 1 mg/kgBW/日(最大 60 mg/日)相当で、2~4 週程度継続して治療を開始する。蛋白尿の重症例、全身浮腫が著明な例ではステロイドパルス療法も考慮される。寛解導入後は微小変化型ネフローゼ症候群に準じて減量する。

- 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20~50%台の寛解導入率を示す。よって第一選択薬として使用することは妥当と考えられる(CQ 3)。
- 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(CQ 3)。
- ステロイドパルス療法間(パルス療法以外の日)には経口ステロイドを使用することを考慮する(CQ 14)。
- 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方法の変更を考慮する(CQ 15)。
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 16)。
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが巣状分節性糸球体硬化症での観察研究では、平均6カ月間続けられている(CQ 18)。
- 高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、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いので注意が必要である。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する(CQ 22)。

2. 再発例、頻回再発例

ステロイド治療にもかかわらず頻回再発を示す例に対しては、シクロスポリン 2.0~3.0 mg/kgBW/日を併用する。

- FSGSの再発例、特に頻回再発例に関しては、ステロイド単独治療よりステロイドとシクロスポリンの併用を選択する(CQ 5, CQ 17, CQ 22)。

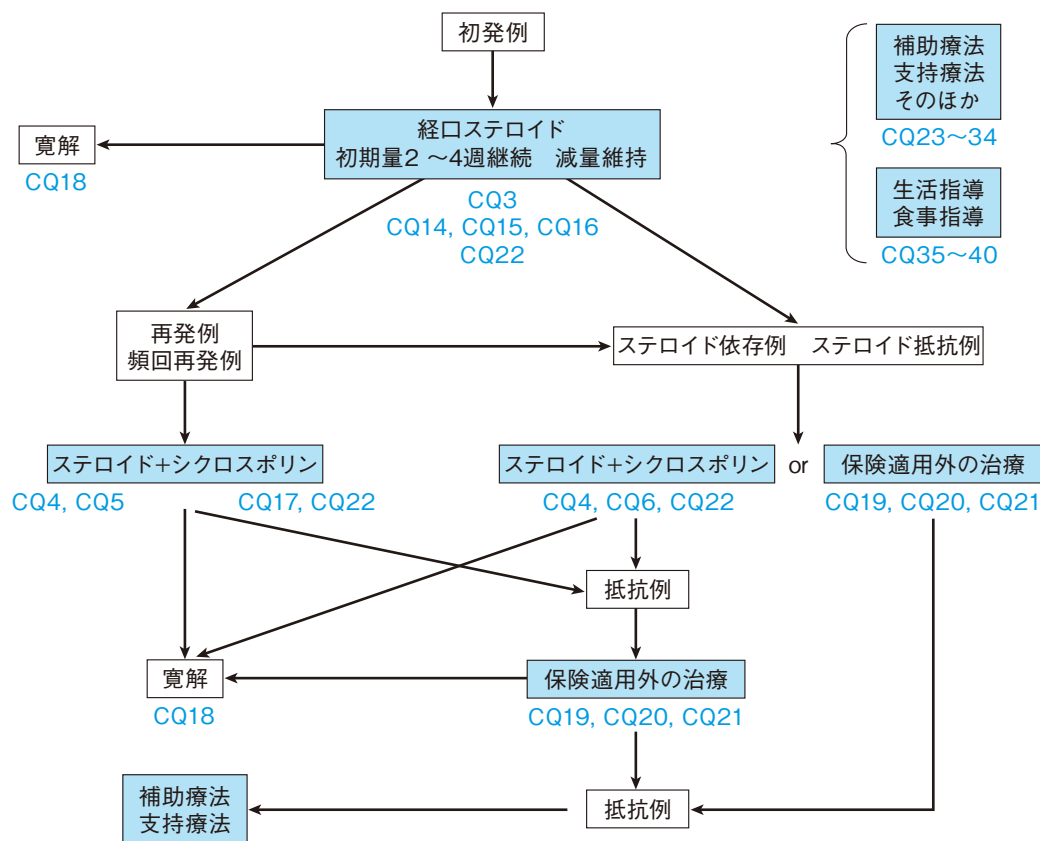


図2 FSGSの治療

3. ステロイド依存例、ステロイド抵抗例

4週以上のステロイド治療にもかかわらず、完全寛解あるいは不完全寛解Ⅰ型(尿蛋白1g/日未満)に至らない場合はステロイド抵抗性としてシクロスポリン2.0～3.0 mg/kgBW/日を併用する。

- ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドとシクロスポリンの併用は、ステロイド単独より尿蛋白減少効果に優るともいわれる。ただし、シクロスポリンの長期使用においては副作用に注意する必要がある(CQ 4)。
- 尿蛋白減少に対して、シクロスポリン以上の効果がミゾリビン、またはシクロホスファミドにあるか明らかではない(CQ 6)。
- 高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、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いので注意が必要である(CQ 22)。

4. 保険外適用(2013年ガイドライン作成現在)の治療薬

通常の保険適用範囲の治療薬を使用しても抵抗性を示す症例では、保険適用外の薬剤として、わが国で入手可能であるリツキシマブ、ミコフェノール酸モフエチル、アザチオプリンの使用が考えられるが、これらの薬剤の尿蛋白減少、腎機能低下抑制に対する有効性はエビデンスが少なく明らかではない。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(CQ 19, CQ 20, CQ 21)。

3) 膜性腎症の治療

1. 初期治療

初期治療量として経口プレドニゾロン(PSL)0.6～0.8 mg/kgBW/日相当を4週間投与する。または、経口ステロイドとシクロホスファミド50～100 mg/日の併用にて治療を開始する。少量経口ステロイド

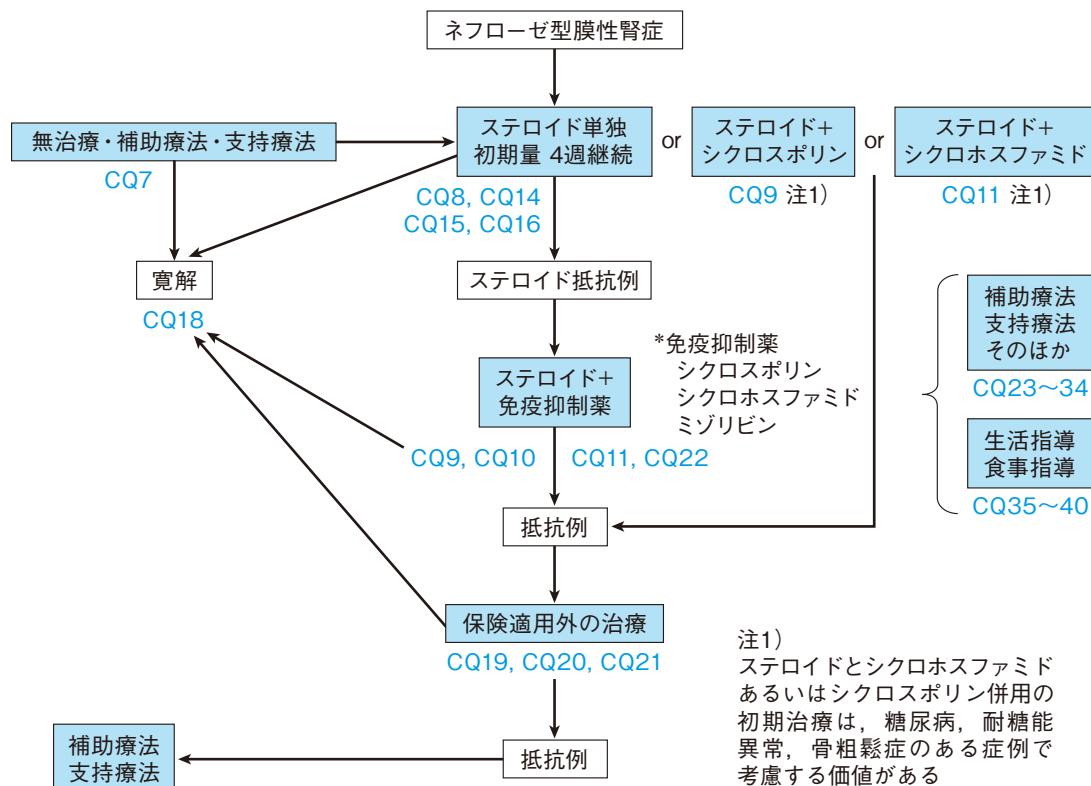


図3 ネフローゼ型膜性腎症の治療

とシクロスポリンによる初期治療は、糖尿病などステロイドの副作用が危惧される病態を有する症例で考慮される。

- 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される。しかし、腎機能低下抑制は期待できない(CQ 7)。
- 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。膜性腎症に対して、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る(CQ 8)。
- 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(CQ 8)。
- 膜性腎症に対してステロイドとシクロスポ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(CQ 9)。

- 膜性腎症を対象としたメタ解析では、アルキル化薬との比較において、シクロスポリンの優位性は明らかではないと結論づけられている(CQ 9)。
- 全身性浮腫が顕著である症例では、ステロイドの内服増量あるいは静脈投与など投与方法の変更が推奨される(CQ 15)。
- ステロイドの減量法として、隔日投与が副作用予防のうえで有効性があるか明らかではない(CQ 16)。
- 寛解後のステロイド維持期間には明確な目安はないが膜性腎症では平均6カ月続ける必要があるともいわれる(CQ 18)。
- 高齢者での免疫抑制薬の使用に関して、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いので注意が必要である。ステロイド治療を選択するか、ステロイドと免疫抑制薬の併用を選択するかは、症例の年齢、合併症などの病態によって判断する(CQ 22)。

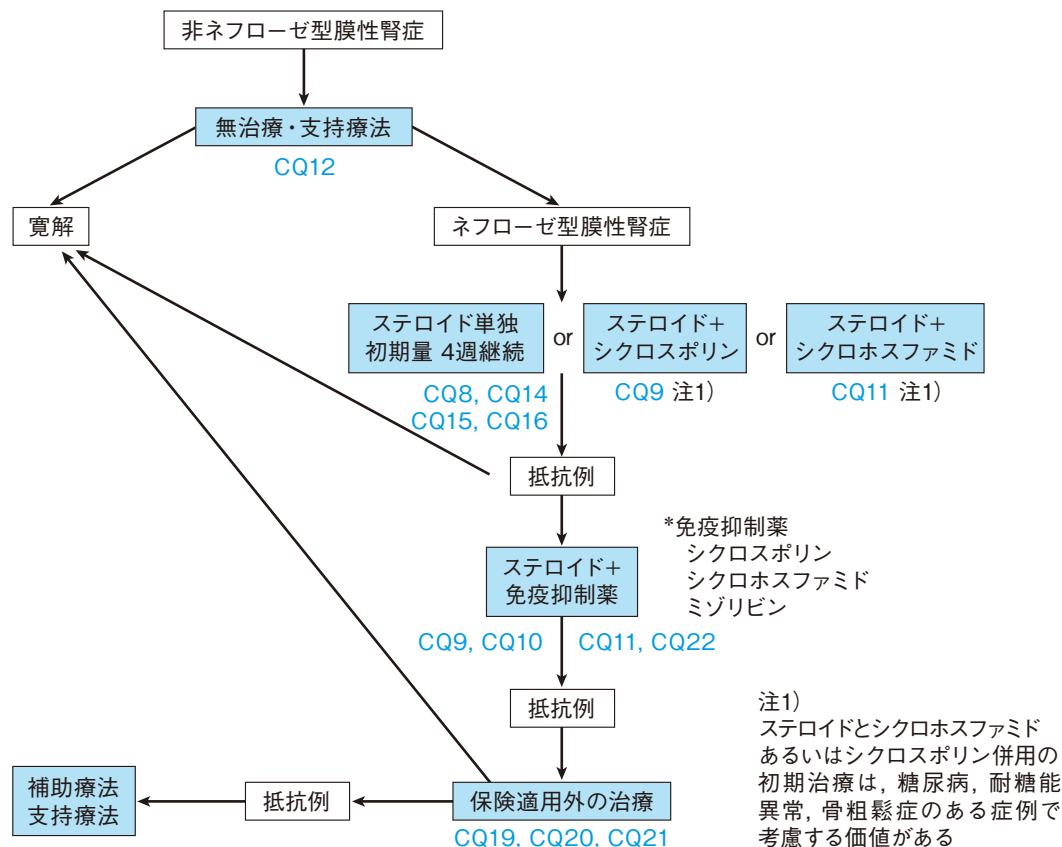


図4 非ネフローゼ型膜性腎症の治療

2. ステロイド抵抗性

ステロイドで4週以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1g/日未満)に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制薬、シクロスポリン2.0~3.0mg/kgBW/日、またはミゾリビン150mg/日、またはシクロホスファミド50~100mg/日の併用を考慮する。

- ステロイド抵抗性の膜性腎症に対してステロイドとシクロスポリンの併用は尿蛋白減少に有効である(CQ9)。
- 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してミゾリビンの併用は尿蛋白減少に有効である(CQ10)。
- 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して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る(CQ11)。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。

3. 非ネフローゼ型膜性腎症

- 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(CQ12)。
- 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腎機能低下抑制に有効か明らかなでない(CQ12)。

4) 膜性増殖性糸球体腎炎

- 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なでないが、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(CQ13)。

表 1 補助療法・支持療法・その他

RA 系阻害薬	CQ23
利尿薬	CQ24
アルブミン製剤	CQ25
抗血小板薬・抗凝固薬	CQ26
スタチン製剤	CQ27
エゼチミブ	CQ28
LDL アフェレシス	CQ29
体外限外濾過療法(ECUM)	CQ30
ST 合剤	CQ31
免疫グロブリン製剤	CQ32
抗結核薬	CQ33
B 型肝炎	CQ34
癌合併	CQ35

5) 補助療法・支持療法

1. RA 系阻害薬

- 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。高血圧がないネフローゼ症候群に対して有効かどうか明らかでない(CQ 23)。

2. 利尿薬

- 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。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(CQ 24)。

3. アルブミン製剤

- 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。ただし、重篤な循環不全や肺水腫を呈する場合には、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(CQ 25)。

4. 抗血小板薬、抗凝固薬

- 抗血小板薬、抗凝固薬は、ネフローゼ症候群における尿蛋白減少に単独で有効であるか不明であり、単独での使用は推奨しない。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。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(CQ 26)。

5. スタチン製剤

- 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。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明らかではない(CQ 27)。

6. エゼチミブ

- 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ない(CQ 28)。

7. LDL アフェレシス

- 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對し有効であり推奨する(CQ 29)。

8. 体外限外濾過療法(ECUM)

- 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(CQ 30)。

9. ST 合剤

- 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(CQ 31)。

10. 免疫グロブリン製剤

- 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(CQ 32) (予防治療は保険適用外)。

11. 抗結核薬

- 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(CQ 33) (予防投与は保険適用外)。

12. B 型肝炎ウイルス治療

- 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(CQ 34)。

6) 生活指導・食事指導

1. 癌スクリーニング

- 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(CQ 35)。

表 2 生活指導・食事指導

安静・運動制限	CQ36
予防接種	CQ37
大腿骨頭壊死	CQ38
精神的ストレス	CQ39
脂質制限食	CQ40

2. 安静・運動制限

- 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(CQ 36).

3. ワクチン接種

- 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(CQ 37).

4. ステロイド誘発性大腿骨骨頭壊死

- 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(CQ 38).

5. 精神的ストレス回避

- 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明らかでない(CQ 39).

6. 脂質制限食

- 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明らかでない(CQ 40).