

ど、臨床経過により RPGN が疑われる症例については、積極的に腎疾患専門医療機関への紹介を行うことである。

- ・RPGN の原因は、非常に多岐に及ぶ。正確な原疾患の把握、合併症の把握を行うことが重要である。

- ・特に肺病変の合併は予後とも直結し、十分な注意が必要である。

- ・病型診断には、血清中のミエロペルオキシダーゼ (MPO) -抗好中球細胞質抗体 (ANCA)、プロテインナーゼ-3(PR3)-ANCA、抗糸球体基底膜抗体などの血清マーカーの測定が有用である。

#### 臨床重症度分類

臨床所見をスコア化した臨床重症度分類により RPGN 患者の生命予後を予想することが可能である。

#### 治療指針

治療指針を示すにあたり、内外の治療成績ならびに本研究班において実施したアンケート調査の結果をもとに、治療勧告の強さを強い順に grade A~grade C まで示した。特に我が国の RPGN で最も多い病型である MPO-ANCA 型 RPGN については、高齢者で、既存の加齢に伴う腎障害に加わって発症する症例が多いため、ANCA 関連血管炎 (RPGN) として一括せず、MPO-ANCA 型 RPGN と欧米流の治療が有効な PR-3 型 RPGN に分けて示した。また、発症早期の初期治療と、再発、再燃予防のための維持治療に分け、記載した。

- ・急性、進行性で致死的疾患であるた

め、Grade A に相当する前向きランダム化 2 群の検討は、一部の病型をのぞき RPGN で施行されることはまれである。

- ・RPGN の原因は多岐におよび、感染症、悪性腫瘍、薬剤によるものも存在する。このような場合に、本指針における治療は、適応とならず (寧ろ禁忌である場合もある)、それぞれの原疾患の治療が行われるべきである。

#### 1) 初期治療指針

- ・病型診断を行い、アルゴリズムに従い治療を行う。

- ・年齢は暦年齢でなく、実年齢に従うべきで、個々の患者の一般状態、日常生活性などを考慮し、治療のランクを調節する (Grade C)。

- ・MPO-ANCA 型で臨床重症度 III または IV の高齢者では、さらに 1 ランク下げた治療法を行ったほうが生命予後良好な場合がある (Grade C)。

- ・PR3-ANCA 型 RPGN ではシクロホスファミドと副腎皮質ステロイド薬の併用療法が治療法として確立している (Grade A)。

- ・初期治療で疾患のコントロールがついた場合には、8 週間以内に経口プロドニゾロン換算量で 20mg 未満に減量し、維持治療に移行する (Grade B)。

- ・MPO-ANCA 型、PR3-ANCA 型 RPGN の血漿交換療法 (保険未承認) については、高度腎機能障害を伴い、腎生検での半月体の 90% 以上が細胞性半月体であるなど、急速な腎機能障害が明らかなきに施行すると腎機能回復の可能性が高まるとの欧州の

報告 (Grade A) があるが、我が国の症例では効果を確認できていない。一般に、肺出血を伴うときには考慮する (Grade B)。

## 2) 維持期の治療

- ・ANCA などの血清マーカーが陰性化後、通常、2 年程度は維持期の治療が必要である (Grade B)。

- ・疾患活動性マーカーとしては、CRP、白血球数、血清クレアチニン値、ANCA 値、抗 GBM 抗体価などを用いる (Grade C)。

- ・再発時は初発時と同様の症状を伴うことが多い (Grade C)。

- ・ANCA 関連血管炎の再発予防効果はアザチオプリンでもシクロホスファミドと同程度である (Grade A)。

## 3) 免疫抑制薬治療中の注意点

- ・免疫抑制療法開始後 2～4 週後には、日和見感染予防に Trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) 合剤の投与 (保険未承認) を行う (Grade A)。

- ・抗真菌薬の予防的投与 (保険未承認) を行う (Grade C)。

- ・一部の免疫抑制薬は、発癌リスクを上げるので、使用は最小限とし、中止後も適宜、癌合併の有無を確認する (Grade C)。

- ・結核のスクリーニング検査を行う (Grade C)。

- ・骨粗鬆症に対する予防を行う (Grade C)。

②JMAAV 症例は現在解析中である。登録症例 48 例中 37 例に腎病変を認め、

腎病変は最も高頻度な臓器病変であり、臨床症候上 18 例が RPGN を呈していた。腎病理評価方法の開発を同時に実施しており、20 例の腎生検を解析中である。JRPGN-CS に関しては、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査で平成 21 年 8 月 28 日に承認を受け、平成 21 年 9 月 30 日に日本腎臓学会ウェブサイトにて申請書類のアップロードが完了し、登録を開始している。③各施設での倫理委員会の申請、承認を行い、平成 19 年 1 月より症例登録を開始している。平成 21 年 12 月 20 日時点での登録症例数は 42 例 (投与群 20 例、非投与群 22 例) である。

## D. 考察

RPGN の診療指針の検証の結果、わが国の RPGN 診療は確実な進歩を遂げていることが判明する一方、診療指針のエビデンスレベル、寛解維持療法の確立、感染症対策、抗 GBM 抗体型 RPGN の予後改善等幾つかの課題が浮き彫りとなっている。現在実施・解析中である前向き観察研究の成果達成は、診療指針のエビデンスレベルの向上につながることを期待されている。RPGN 症例の大半を占める MPO-ANCA 関連血管炎においては、JMAAV 症例解析を元に、厚生労働省血管炎に関する 3 研究班合同で「ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班」(尾崎承一班長)、「難治性血管炎研究班」(榎野博史班長)、平成 22 年度の診療ガイドライ

ンの公表を予定している。

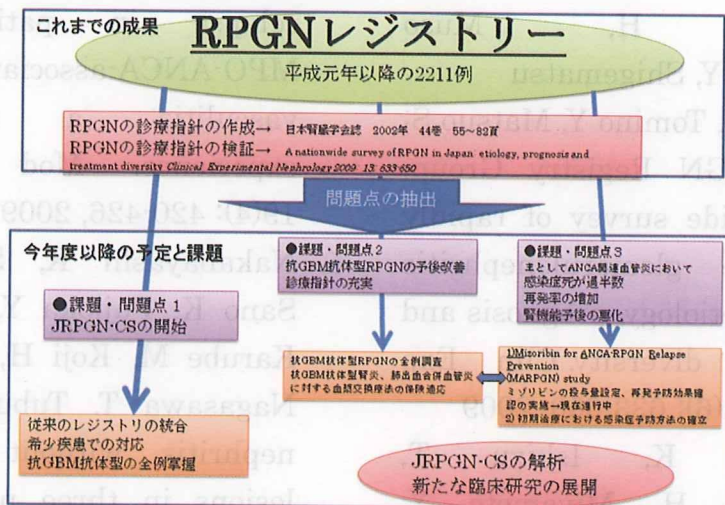
また、昨年度より、生命予後の改善、免疫抑制薬非使用例の増加に伴う、再発・再燃例の増加があり、一方、比較的副作用が軽微で国産の免疫抑制薬であるミゾリビンの使用患者の増加を認めていた。ミゾリビンは腎排泄性の薬剤であり、腎機能障害下での使用量については特段の注意が必要な薬剤である。そこで、本薬の有効性・安全性を確認することを目的に、前向き研究が開始された。この結果は登録症例の確保と同時に今後の検討課題である。少なくとも現時点での維持期の治療は諸外国を含め、治療期間、治療方法など検討の余地がある。今後の調査対象としても、特にMPO-ANCA関連腎炎の維持期の治療指針の検討が重要である。

我々の提唱してきた、よりマイルドな免疫抑制療法を行うことにより、RPGN 症例の予後は有意に改善してきた。しかしながら死亡原因としては、

未だ感染症によるものが最も多く、そのために免疫抑制薬の投与方法の工夫や大量ガンマグロブリン療法、アフェレンシスの併用などの適応を示す必要がある。また、日和見感染症予防としてのST合剤の投与（医薬品適応外使用）などをより具体的に診療指針に組み合わせ、さらに前向き比較研究などを追加検討する予定である。

抗GBM抗体型RPGNに関しては、本疾患の予後は未だ不良である。欧米の標準的治療である血漿交換療法についても、未だ保険適応にない。本年度の疫学一次調査の結果から、我が国の年間新規発症数は100名に満たないものと推察され、前向き比較研究等が実施可能な症例数は存在せず、本疾患の治療法については、特段の配慮を要するものと思われる。今後の重要な検討課題である。

#### 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) 分科会



## E. 結論

全国アンケート調査を用いた診療内容の変遷に関する解析結果を元に平成21年度におけるRPGNの診療指針の改訂版(案)を作成した。本稿の内容を骨子として、今後はアンケート協力施設、日本腎臓学会などの関連学会、血管炎に関する厚生労働省他研究班とともに完成度を高め、発刊する予定である。また、MPO-ANCA関連血管炎におけるミゾリビン前向き研究は引き続き症例の登録を進める予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 知的所有権の出現登録状況

該当なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

(英文論文)

1. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 13(6): 633-650, 2009
2. Hirayama K, Ishizu T, Shimohata H, Miyamoto Y,

Kakita T, Nagai M, Ogawa Y, Fujita S, Hirayama A, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Analysis of T-cell receptor usage in

myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2009 in press

3. Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Hayashi T, Uchida K, Usui J, Yamagata K, Sumida T. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 159(1):1-10, 2009
4. Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, Fukuoka T, Karube M, Yamato T, Koji H, Ikegaya N, Ohtuka T, Kawashima S, Sudo M, Yamada A. Classification of clinical subtypes, patient survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience. *Mod Rheumatol* 19(4): 420-426, 2009
5. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, Koji H, Arimura Y, Nagasawa T. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with

- myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 13: 605-613, 2009
6. Itabashi M, Takei T, Yabuki Y, Suzuki H, Ando M, Akamatsu M, Yamazaki M, Mitobe M, Watanabe Y, Mochizuki T, Nitta K. Clinical outcome and prognosis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Japan. *Nephron Clin Pract* 2009 in press
  7. Tabata H, Honda K, Moriyama T, Itabashi M, Taneda S, Takei T, Tanabe K, Teraoka S, Yamaguchi Y, Oda H, Nitta K. Two cases of ANCA-associated vasculitis in post-transplant kidney: relapse and de novo. *Clin Transplant* 23 (suppl 20): 49-53, 2009
  8. Fujita S, Hirayama K, Ogawa Y, Shimohata H, Kobayashi M. Mizoribine reduces serum KL-6 levels in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2009 in press
  9. Suzuki Y, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H, Ozaki S, Horikoshi S, Tomino Y. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitis: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol* 2009 in press
  - (和文論文)
  1. 臼井丈一, 山縣邦弘. わが国の RPGN の現状と将来の展望. *日本腎臓学会誌* 51(2):78-83,2009
  2. 藤元昭一. RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学. *日本腎臓学会誌* 51(2):84-87,2009
  3. 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原堅. ANCA 関連血管炎と RPGN. *日本腎臓学会誌* 51(2):88-93,2009
  4. 古城昭一郎, 杉山斉, 槇野博史. 免疫複合体型腎炎と RPGN. *日本腎臓学会誌* 51(2):98-101,2009
  5. 平山浩一, 小林正貴, 山縣邦弘, 小山哲夫. RPGN の治療. *日本腎臓学会誌* 51(2):107-113,2009
  6. 山中龍太郎, 佐田憲映, 槇野博史. 【免疫抑制療法と免疫療法薬の上手な使い方】腎炎、腎症の免疫抑制療法タクロリムス. *腎と透析* 66(6):937-939,2009
  7. 川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 山田明. MPO-ANCA 関連血管炎における糸球体内 MPO 陽性細胞および細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討. *日本腎臓学会誌* 51(1):56-67,2009
  8. 有村義宏. 見逃しやすい臨床症候群—急速進行性腎炎症候群—. *三鷹医人往来* 15-19,2009
  9. 有村義宏. 免疫抑制療法と免疫療法—薬の上手な使い方—腎炎、腎症の免疫抑制療法. *腎と透析* 66:927-930,2009
  10. 岩澤彰子, 池谷紀子, 齋藤督芸, 要伸也, 有村義宏, 山田明, 小川

勝. 維持透析導入後も 18 年間 MPO-ANCA 高値が維持し, 肺胞出血で再燃した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 透析会誌 42(10):777-783,2009

11. 有村義宏. 腎症の免疫抑制療法 ミゾリビン (ブレディニン). 腎と透析 66(6):927-945,2009
12. 吉原堅, 有村義宏. 血液・膠原病抗好中球細胞質抗体-ANCA. 診断と治療 97(9):1911-1915,2009
13. 橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 湯村和子, 高橋啓, 猪原登志子, 平橋淳一, 鈴木和男. 血管炎の新分類基準, 新治療や発症機構研究の世界的動向 (前編). 日本医事新報 4470:43-51,2009
14. 橋本博史, 小林茂人, 藤元昭一, 湯村和子, 高橋啓, 猪原登志子, 平橋淳一, 鈴木和男. 血管炎の新分類基準, 新治療や発症機構研究の世界的動向 (後編). 日本医事新報 4472:46-52,2010

(英文著書)

なし

(和文著書)

1. 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 管外性増殖性糸球体腎炎. 専門医のための腎臓病学第 2 版 p275-282,2009
2. 臼井丈一, 山縣邦弘. 4 急速進行性糸球体腎炎: 抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎と Goodpasture 症候群. 専門医のた

めの腎臓病学第 2 版 p282-291,2009

3. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: A. Goodpasture 症候群. エキスパートのための腎臓内科学初版 p125-134,2009
4. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: B. ANCA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学初版 p135-145,2009
5. 山縣邦弘, 臼井丈一. 2 急速進行性糸球体腎炎: C. MRSA 関連腎炎. エキスパートのための腎臓内科学初版 p146-150,2009
6. 山縣邦弘. 急速進行性腎炎症候群. 今日の治療指針 2009p438,2009
7. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎は, どのような疾患ですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド初版 p93-98,2009
8. 山縣邦弘, 臼井丈一. 急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は, どうするのですか? かかりつけ医と腎臓専門医のための CKD 診療ガイド p151-153,2009
9. 山縣邦弘. 11. 腎・尿路系の疾患 (3) 急速進行性腎炎症候群. 内科学第 9 版 p1201-1206,2009
2. 学会発表
  1. 山縣邦弘. 分科会長報告: 厚生労働省科学研究費補助金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平成 21 年度研究成果発表会, 東京, 2010 年 1 月

2. 佐藤ちひろ, 臼井丈一, 樋渡昭, 萩原正大, 甲斐平康, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘, 上杉憲子, 長田道夫. MPO-ANCA 関連腎炎の寛解導入療法中に急性心不全を呈し, 大量免疫グロブリン静注療法が有効であった一例. 厚生労働省科学研究費補助金創薬基盤推進研究事業政策創薬総合研究事業人工ガンマグロブリンの製剤化への安全性と臨床試験に向けた評価系の確立研究班平成 21 年度第二回班会議, 千葉, 2010 年 1 月
3. 山縣邦弘. 腎臓病理検討委員会報告. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班平成 21 年度第二回班会議, 東京, 2009 年 12 月
4. 野口和之, 斎藤知栄, 臼井丈一, 鈴木創, 森戸直記, 上杉憲子, 鶴岡秀一, 長田道夫, 山縣邦弘. 急速に腎機能が悪化し IgA 腎症と抗 GBM 抗体腎炎併発の半月体形成性腎炎を認めた一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2009 年 10 月
5. 中澤一弘, 臼井丈一, 樋渡昭, 坂井健太郎, 永井恵, 萩原正大, 上杉憲子, 長田道夫, 安藤康宏, 山縣邦弘. 急速進行性糸球体腎炎をきたした Churg-strauss 症候群の一例. 第 39 回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2009 年 10 月
6. 臼井丈一, 鈴木創, 山縣邦弘. ワークショップ 2 アフェレシスでここまでできる—腎臓病. RPGN におけるアフェレシス療法. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会, 札幌, 2009 年 9 月
7. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. 欧州リウマチ協会推奨アルゴリズムを用いた ANCA 関連腎炎の再診断. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月
8. 樋渡昭, 萩原正大, 坂井健太郎, 田島麗子, 鈴木創, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎に対して大量 $\gamma$ グロブリン療法を施行した 7 例. 第 52 回日本腎臓学会学術総会, 横浜, 2009 年 6 月
9. 鈴木創, 萩原正大, 田島麗子, 坂井健太郎, 野口和之, 樋渡昭, 甲斐平康, 臼井丈一, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連血管炎におけるアフェレシス療法の有効性の検討. 第 54 回日本透析医学会学術集会・総会, 横浜, 2009 年 6 月
10. 林幹雄, 永井恵, 海老原至, 臼井丈一, 山縣邦弘. ステロイド治療が奏効した混合型クリオグロブリン血症による急速進行性糸球体腎炎の 1 例. 第 562 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2009 年 5 月

11. 臼井丈一, 樋渡昭, 鈴木創, 甲斐平康, 萩原正大, 森戸直記, 斎藤知栄, 楊景堯, 鶴岡秀一, 山縣邦弘. MPO-ANCA 関連腎炎の臨床学的予後規定因子の検討. 第 106 回日本内科学会総会, 東京, 2009 年 4 月
12. 松本佳則, 佐田憲映, 高野真理子, 山中 龍太郎, 杉山晃一, 若林宏, 川畑智子, 矢野隆介, 槇野博史. MPO-ANCA 関連血管炎患者における欧米アルゴリズムを用いた疾患分類別の予後の評価. 第 20 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会, 出雲, 2009 年 11 月
13. 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 有村義宏, 槇野博史. 難治性血管炎調査研究班「わが国の難治性血管炎研究の現況—過去から未来へ—」RemIT-JAV 研究: わが国の ANCA 関連血管炎の診療実態の把握を目指して. 第 50 回日本脈管学会総会, 東京, 2009 年 10 月
14. 岩谷佳代子, 北川正史, 寺見隆宏, 佐田憲映, 武久康, 瀧川 奈義夫, 谷本安, 大塚文男, 槇野博史: 発熱・肺胞出血・筋力低下を来し血管炎症候群との鑑別を要した 1 例. 第 100 回日本内科学会中国地方会, 出雲, 2009 年 5 月
15. 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 尾崎承一, 槇野博史. リウマチ性疾患の長期アウトカム ANCA 関連血管炎のアウトカム研究. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009 年 4 月
16. 佐田憲映, 槇野博史: 血管炎 顕微鏡的多発血管炎患者の厚生労働省臨床個人調査票データを用いた血管炎分類アルゴリズムの検討. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009 年 4 月
17. 松本佳則, 佐田憲映, 山中龍太郎, 三宅剛平, 杉山晃一, 高杉幸司, 山下美鈴, 若林宏, 川畑智子, 矢野隆介, 槇野博史. 膠原病患者における退院時ステロイド投与量とアウトカムに関する後向きコホート研究. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009 年 4 月



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）

分担研究報告書

難治性ネフローゼ症候群に関する研究

研究分担者

今井圓裕	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
斉藤喬雄	福岡大学医学部腎臓内科
横山 仁	金沢医大腎機能治療学
槇野博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
丸山彰一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
湯沢由紀夫	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

研究協力者

佐藤 博	東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌内科学
鶴屋和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学
清元秀泰	香川大学医学部内科学第二講座
今田恒夫	山形大学医学部内科学第一講座
山本陵平	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
岩野正之	奈良県立医科大学第一内科
西 慎一	新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部
御手洗哲也	埼玉医科大学医療センター腎臓内科
頼岡徳在	広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座
吉村吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科
松本紘一	日本大学医学部腎臓・高血圧内科
椿原美治	大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
佐藤伸寿	仙台社会保険病院腎センター
藤垣嘉秀	浜松医科大学第一内科
武曾恵理	北野病院腎臓内科
奥田誠也	久留米大学医学部腎臓内科
和田隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学
草野英二	自治医科大学医学部腎臓内科
藤元昭一	宮崎大学医学部第一内科
木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
佐々木成	東京医科歯科大学医学部腎臓内科
柏原直樹	川崎医科大学腎臓内科
土井俊夫	徳島大学医学部腎臓内科
藤井秀毅	神戸大学大学院医学系研究科
富田公夫	熊本大学大学院

重松 隆	和歌山県立医科大学腎臓内科・血液浄化センター
古巢 朗	長崎大学医学部腎臓内科
猪阪善隆	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学
長澤康行	大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

## 研究要旨

難治性ネフローゼ症候群分科会では、わが国のネフローゼ症候群の実態を調査するために、日本腎臓学会の腎生検レジストリー（JRBR）の2次研究として、日本ネフローゼ症候群コホート研究（JNSCS）を行っている。平成19-21年にかけて行われた5703例のJRBRの結果から推定すると、ネフローゼ症候群は、全腎生検症例の約20%（1313例）にあたり、全ネフローゼ症候群の内、一次性ネフローゼ症候群が60%（732例）を占める。一次性ネフローゼ症候群は、微小変化群と膜性腎症が約40%ずつと多く、巣状糸球体硬化症は約10%程度である。平成6年の調査と比較して、膜性腎症の増加が認められる。この中から、JNSCSには、112症例が登録された。膜性腎症43例と微小変化群32例が多く、巣状糸球体硬化症は8例と少ない。今後、登録症例数を増やして、予後に関して検討できるようにすることが必要である。

リツキシマブは、悪性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病だけではなく、膠原病や難治性ネフローゼ症候群に使用されつつある。名古屋大学で行われた微小変化群に対する試験では、1例無効であった。SLEに投与して、血清病様の症状を認めた患者がいる。今後、安全性については慎重に考慮し、成人の難治性ネフローゼ症候群に対する有効性と安全性の調査が必要である。

### A. 研究目的

昭和47年に報告された厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班にて、診断基準が報告され、昭和48年の同研究班で治療効果判定基準が定められた。ネフローゼ症候群のうち「ステロイドや免疫抑制薬を6カ月使用しても蛋白尿が1g/day以下に減少しない場合」に難治性ネフローゼ症候群と定義される。

厚生労働省難治性疾患対策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では、昭和60年から平成5年に発症した原発性ネフローゼ症候群（膜性腎症1008例、巣状糸球体硬化症278例）に対してアンケート調査を行い、平成13年まで可能な限り追跡調査を行い、腎予後を調査している。この調査ではネフローゼ症候群のうち、難

治性ネフローゼを呈するものは全体の約10%であり、この難治性ネフローゼ症候群のうち、40%が膜性腎症であり、20%が巣状糸球体硬化症である。

膜性腎症で難治性ネフローゼ症候群を呈した場合、予後が悪いことは厚労省の進行性腎障害調査研究班で明らかとなっている。この調査では、膜性腎症の12%は腎機能が低下し、10%は腎死に至ることがわかった。換言すれば、ステロイドや免疫抑制剤による治療を行っても効果がない場合には腎機能は持続的に低下していき、20年で90%が末期腎不全に至る予後の悪い疾患である。蛋白尿の量と予後は逆比例するため、蛋白尿を減少させることができる治療法が待望されている。

本分科会では、日本腎臓学会の腎臓病総

合レジストリーを使用して、日本腎臓学会の協力を得て全国でネフローゼ症候群症例を前向きに調査することにより、その実態を把握し、現在の治療の有効性を確認することを目的としている。

また、難治性ネフローゼ症候群に対する新しい治療薬でリツキシマブの使用に関して使用した症例に関して報告する。

## B. 研究方法

### 1. 腎生検レジストリー (JRBR) の解析

平成 19 年から 21 年にかけて JRBR に登録された腎生検症例を解析して、ネフローゼ症候群の患者のデータベースを構築する。

### 2. 日本ネフローゼ症候群コホート研究

JRBR の 2 次研究である、日本ネフローゼ症候群コホート研究 (JNSCS) にて、一次性ネフローゼ症候群の前向き観察研究を行い、ネフローゼ症候群の寛解率、難治性ネフローゼ症候群への移行率を調べる。

### 3. リツキシマブによるネフローゼ症候群の治療

成人難治性ネフローゼ症候群に対する、新しい治療法としてリツキシマブの可能性を検討するために、まずは名古屋大学医学部附属病院にて安全性の確認を行うこととした。投与方法は、 $375\text{mg}/\text{m}^2$  週 1 回投与を 4 回を 1 クールとして行った。

#### (研究の倫理面への配慮)

JRBR 並びに JNSCS のプロトコールは日本腎臓学会の倫理委員会で承認されており、腎生検レジストリーに登録する全ての患者よりインフォームドコンセントを得ている。

リツキシマブの難治性ネフローゼ症候群患者への投与に関しては、名古屋大学医学部附属病院の倫理審査委員会にて承認されている。

## C. 研究結果

### 1. JRBR に登録されたネフローゼ症候群の解析

#### 1) 腎生検例における臨床診断の頻度

腎臓病総合レジストリーに 2007 年から 2009 年に登録された腎生検実施例 (J-RBR) は 5,703 例 (男性 3,060 例, 女性 2,643 例; 年齢 1~99 歳, 平均 45.7 歳) であり、移植腎生検を含む臨床診断の内訳 (図 1) においてネフローゼ症候群は 1,089 例 (19.1%) であった。

#### 2) ネフローゼ症候群の病因

臨床分類登録上のネフローゼ症候群およびその他の臨床診断においてネフローゼ症候群の定義に従い、尿蛋白定量が  $3.5\text{g}/\text{日}$  以上かつ血清アルブミン値  $3.0\text{g}/\text{dL}$  以下もしくは血清総蛋白  $6.0\text{g}/\text{dL}$  以下を示した 1,313 例 (J-RBR 登録 1,213 例, J-KDR 登録 100 例; 男 754 例, 女 559 例; 年齢 1~94 歳, 平均 51.7 歳) を抽出した。年齢分布では、小児ステロイド感受性ネフローゼ症候群例の登録が少なかったことより、男女ともに 50-80 歳にピークを示した。また、男性では 10-20 歳にも増加しており二峰性を示した (図 2)。病理学的検討では、解析した J-RBR 1,197 例における病因分類 (図 3) は、原発性 (一次性) 糸球体疾患が 61.0% と最も多く、ついで糖尿病性腎症 10.7%, IgA 腎症 5.2%, ループス腎炎が 4.5% を占めた。

### 3) 一次性ネフローゼ症候群の病型

一次性糸球体疾患 732 例の病型分類(図 4)では、微小糸球体変化が 38.7%, 膜性腎症 37.8%, 巣状分節性糸球体硬化症 11.1%, 膜性増殖性(I型, III型) 6.6%, メサンギウム増殖性 2.9%, 半月体形成性壊死性 1.4%であった。

### 4) ネフローゼ症候群における年齢層別の病型頻度

年齢層別として 10 歳未満, 10 歳~15 歳未満, 15 歳~20 歳未満, 20 歳~40 歳未満, 40 歳~65 歳未満, 65 歳~75 歳未満, 75 歳以上に区別して登録された病因分類(図 5)をみるといずれの年齢層別でも一次性糸球体疾患が主体であったが, 20 歳より 65 歳未満で二次性糸球体疾患の比率が増加した。特に 15 歳~65 歳未満でループス腎炎(12.1~5.4%), 40 歳以後に糖尿病性腎症(15.6~9.6%)とアミロイド腎症(7.2~4.3%)の占める割合が増加していた。さらに, 一次性疾患の病型分類(図 6)では, 40 歳未満では微小糸球体変化が 77.1~67.5%を占めており, 40 歳以後でも 16.0%以上の頻度で登録されていた。次いで 40 歳未満では巣状分節性糸球体硬化症が 17.5~7.1%を占めていた。一方, 膜性腎症は 20 歳以後に登録され, 40 歳以後では 54.6~58.2%の頻度であった。膜性増殖性糸球体腎炎(I型, III型)はどの年代でも 10.8~2.1%であった。また, メサンギウム増殖性も各年齢層で 6.0~0.9%で登録されていた。

さらに, 65 歳以上の高齢者(446 例)をみると二次性が約 40%であり, とくに糖尿病性腎症とアミロイド腎の占める割合が多い。一方, 一次性 258 例でも膜性

腎症(57.0%), 微小糸球体変化(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%)と難治性疾患の比率が高かった。

## 2. JNSCS ベースラインデータの中間解析

JNSCS は 2008 年末より登録を開始しているが, 2009 年 12 月末日で, 112 例が登録された。

### 1) 112 例のベースラインデータ(表 1)

膜性腎症 43 例(38.4%), 微小変化ネフローゼ症候群 32 例(28.6%)が, 多く登録され, 巣状糸球体硬化症, IgA 腎症も含まれている。平均年齢は 61 歳, 男女比は 1:1 であり, 血圧は平均 128/76mmHg, 血清 Cr 値 0.92mg/dl, eGFR 61ml/min/1.73m<sup>2</sup> とほぼ正常であった。尿蛋白は 4.4g/day, 5.8g/gCr であった。血清アルブミン値 2.1g/dl, 血清総コレステロール 347mg/dl, LDL コレステロール 231mg/dl, HDL 70mg/dl, 中性脂肪 206mg/dl, Hb 13.4g/dl であった。

### 2) 膜性腎症(表 2)

膜性腎症高齢者が多く, 平均年齢は 65 歳, 血圧は平均 130/77mmHg である。血清 Cr 値 0.86mg/dl, eGFR 63ml/min/1.73m<sup>2</sup> であった。尿蛋白は平均 3.7g/dl, 尿蛋白/Cr 比は 4.6g/dl であった。血清アルブミン値は平均 2.2g/dl, 血清総蛋白 4.9g/dl であった。平均血清総コレステロール値 321mg/dl, LDL コレステロール 200mg/dl, HDL 72mg/dl, 中性脂肪 212mg/dl であった。

### 3) 微小変化群(表 3)

微小変化群は年齢が若く平均年齢は 37 歳であった。血圧は平均 121/73mmHg である。血清 Cr 値 0.94mg/dl, eGFR 62ml/min/1.73m<sup>2</sup> であった。尿蛋白は 6.6g/day, 尿蛋白/Cr

比 7.0 で比較的多い傾向にあった。血清総コレステロール 419mg/dl、LDL コレステロール 289mg/dl、HDL72mg/dl、中性脂肪 216mg/dl と脂質異常も著しかった。

### 3. リツキシマブの安全性試験 ネフローゼ症候群の 2 症例

#### 1) 微小変化群ネフローゼ症候群

31 歳 男性

病理診断名 微小変化群

平成 20 年 3 月浮腫を自覚し、近医受診し、尿蛋白 (3+) を指摘された。

平成 20 年 4 月 3 日 K 病院にて腎生検施行され、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) と診断された。以後、ステロイドパルス療法を含むステロイド治療、シクロスポリン (ネオーラル最高 300mg/day まで使用)、LDL 吸着療法 (計 6 回施行)、血漿交換 (計 6 回施行)、エンドキサンパルス療法 (2000mg  $\div$  1000mg/m<sup>2</sup>) を行ったが、1 度も完全寛解には至らず。蛋白尿は最高 2g/day 程度まで減ったが、ステロイド減量にて容易にネフローゼ状態となる。

平成 21 年 5 月 25 日より、MMF 導入目的で当院紹介入院。MMF2000mg/day まで使用したが、効果を認めなかった。

平成 21 年 7 月 28 日リツキシマブ投与目的にて当院に入院した。

入院時血清 alb 1.1g/dl、尿蛋白 9.65g/day と高度のネフローゼ状態であった。

7/31, 8/7, 8/14, 9/22 と 1 週間毎に計 4 回にわたり、リツキシマブ 770mg (375mg/m<sup>2</sup>) を投与した。初回投与から約 3 週間後の CD19 陽性細胞数は 0/ $\mu$ l と末梢血中の B cell は完全に抑制されていた。

リツキサン最終投与より約 2 カ月間経過を見たが、効果を認めなかった。

平成 21 年 11 月 18 日現在 血清 alb 1.3g/dl、蛋白尿 9.15g/day と無効である。平成 22 年 2 月現在、安全性は確保されている。

#### 2) リツキシマブにより血清病を発症した ループス腎炎の 1 例

30 歳 女性

平成 19 年 12 月ネフローゼ症候群で SLE を発症した。

他院で SLE と診断され腎生検にてループス腎炎 IV-G (A) と診断されている。

ステロイドパルスおよび PSL1mg/kg/day の後療法を施行した。しかし、ネフローゼを脱することもできず、IVCY を 1 回施行。しかし、CMV 感染をきたし、中止した。

平成 20 年 2 月 2 回目腎生検施行し、病理診断 LN III (A/C) であった。

免疫抑制薬を、MMF 1.5g/day に切り替えた。徐々に尿蛋白は減少し、ステロイドを減量したが、再び抗 DNA 抗体価上昇、補体低下、UP 増加あり。ステロイド増量し、FK506 追加するも効果はなかった。血漿交換も行うが、無効であった。

平成 21 年 6 月中旬から IVCY 500mg/2week を開始、計 6 回施行し、徐々に改善した。しかし、ステロイド減量にて SLE の活動性再燃した。

平成 22 年 1 月 7 日 リツキシマブ投与目的にて当院紹介入院した。

1/8 に、リツキシマブ 530mg (375mg/m<sup>2</sup>) を初回投与した。1/15 2 回目のリツキシマブ 530mg (375mg/m<sup>2</sup>) を投与した。

しかし、低補体血症が進行し、(CH50 6.9, C3 31.5, C4 2.9)、抗 DNA 抗体 (RIA) 223.3 と

上昇し、蛋白尿、血尿の増加も認めた。1/16から mPSL 1g×3 日間のステロイドパルス療法施行し、後療法 PSL50mg/日とした。

1/20 全身関節痛、38.1℃の発熱、全身の皮疹（紅斑性丘疹）が出現した。

1/21 WBC 1100 (Neu 800), Plt 4.1 万と二血球減少を見とめた。

薬疹は否定できないため被疑薬（レニベース）を中止した。後に DLST は陰性であった。

1/22 WBC 800 (Neu 300) まで減少した。血球貪食症候群除外のため、骨髄塗抹検査を施行した。軽度の低形成骨髄（巨核芽球は適度）、形態・分化異常はなく、HUS は否定的であった。ウイルス感染も疑われ、CMV、EBV など検索したが、陰性であった。

G-CSF を 1 回使用し、WBC は速やかに回復した。皮疹は翌日には軽減した。1/22 投与予定であったリツキシマブは延期とした。

1/23 夕方より解熱。その後、全身状態は改善したため、1/28 3 回目のリツキシマブ 530mg (375mg/m<sup>2</sup>) を投与した。

リツキシマブ投与中に infusion reaction と思われる悪寒・戦慄、発熱が出現したが、一旦中止で改善後、速度を落として再投与し、特に症状なく投与完了した。

当日深夜から 39℃台の発熱、倦怠感、食欲低下、嘔気が出現。高窒素血症 (UN 20, Cr 1.39)、高 ALT 血症を認め、さらに WBC 1600 (Neu 700), Plt 7.3 万と再度二血球減少が出現した。この時点で抗 DNA 抗体

(RIA) 106.8 と改善していたが、補体は CH50 0.6, C3 24.7, C4 2.1 と低補体血症は更に進行していた。(SLE の活動性とは合わず) 以上のことから、一連の病態をリツキシマブによる血清病と診断した。

現在 HACA は測定中である。

## D. 考察

### 1) JRBR による疫学調査

ネフローゼ症候群の原因疾患は、15 年前の平成 6 年のアンケート調査では成人の原発性ネフローゼ症候群は膜性腎症約 20%、微小変化群約 30%、巣状糸球体硬化症約 10%、膜性増殖性糸球体腎炎約 10%、メサングウム増殖性糸球体腎炎約 10%であった。平成 19 年から 21 年にかけて JRBR に登録された腎生検症例 5703 例の内、ネフローゼ症候群は約 20%であり、その内、一次性ネフローゼ症候群は約 60%を占めた。一次性ネフローゼ症候群の原因別疾患は、膜性腎症 38%、微小変化群 39%、メサングウム増殖性腎炎 3%、巣状糸球体硬化症 11%、膜性増殖性糸球体腎炎 7%であり、膜性腎症の増加、微小変化群の増加、メサングウム増殖性腎炎の減少、膜性増殖性糸球体腎炎の減少が見られた。HCV による膜性増殖性糸球体腎炎が、二次性ネフローゼ症候群として、鑑別されたため、膜性増殖性腎炎は減少していると考えられるが、依然として、一次性ネフローゼ症候群として 7%認められる。

膜性腎症が増加しているのは、人口が高齢化していることも原因ではあると思われるが、抗 PLA2 受容体抗体のように原因となる抗原の発見もされており、今後検討が必要と考える。

### 2) JNSCS の経過報告

JNSCS に登録されている患者数は 2009 年末で、112 例と必ずしも多くなく、今後の症例登録が必要である。

登録されているネフローゼ症候群は JRBR の調査に対応して膜性腎症と微小変化群ネ

フローゼ症候群が多い。膜性腎症の尿蛋白は平均 4.4g/day と欧米の報告より少なく、おそらく治療反応性、予後は良好であると予想される。

微小変化群では、よりネフローゼ症候群に特徴的な脂質異常症、低蛋白血症が認められる。

1 日尿蛋白量と尿蛋白/Cr 比に乖離があり、尿蛋白/Cr 比で推定される尿蛋白量は基本的には過大評価されている可能性がある。今後、検討を必要とする。

### 3) リツキシマブの安全性について

リツキシマブに関する安全性に関しては今後慎重に検討すべき課題であると思われる。

今回経験したリツキシマブによる血清病の報告はいくつかあり、初回のリツキシマブ投与後 12 日目で全身関節痛が発症していることも矛盾はなく、発熱、皮疹、顆粒球減少、補体低下などもすべて説明可能と思われる。

また、アメリカでの SLE 患者における進行性多病巣性白質脳障害の報告もあり、ネフローゼ症候群の生命予後を考えた場合に、成人の難治性ネフローゼ症候群への使用については慎重に行うことが必要と考えられる。

## E. 結論

### ネフローゼ症候群の疫学

平成 19-21 年にかけて行われた 5703 例の JRBR の結果から推定すると、ネフローゼ症候群は、全腎生検症例の約 20% (1313 例) にあたり、全ネフローゼ症候群の内、一次性ネフローゼ症候群が 60% (732 例) を占め

る。一次性ネフローゼ症候群は、微小変化群と膜性腎症が約 40% ずつと多く、巣状糸球体硬化症は約 10% 程度である。平成 6 年の調査と比較して、膜性腎症の増加が認められる。JNSCS には、112 症例が登録された。膜性腎症 43 例と微小変化群 32 例が多く、巣状糸球体硬化症は 8 例と少ない。今後、登録症例数を増やして、予後に関して検討できるようにすることが必要である。

### リツキシマブ

名古屋大学で行われた微小変化群 1 例に対するリツキシマブの試験投与は、無効であった。SLE に投与して、血清病様の症状を認めた患者がいる。今後、安全性については慎重に考慮し、成人の難治性ネフローゼ症候群に対する有効性と安全性の調査が必要である。

## F. 健康危険情報

リツキシマブの使用により、血清病が起こる可能性がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

今井圓裕 シンポジウム 1 ネフローゼ症候群の新たな展望 第52回日本腎臓学会学術総会 2009年6月3日 横浜

今井圓裕 公開シンポジウム 1 厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害調査研究班 難治性ネフローゼ症候群 第52回日本腎臓学会学術総会 2009年6月3日 横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし





表 1. 112 例の腎生検時患者背景

腎生検時 (旧版では発症時) の臨床所見		対象症例数 (%)
年齢 (歳)	61 (13 - 83)	101 (90.2)
男性 (n (%))	53 (50.0)	106 (94.6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 3.5	100 (89.3)
収縮期血圧 (mmHg)	128 ± 18	100 (89.3)
拡張期血圧 (mmHg)	76 ± 12	100 (89.3)
Creatinine (mg/dL)	0.92 (0.39 - 4.35)	104 (92.9)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> , 18 歳以上のみ)	61 ± 24	97 (86.6)
BUN (g/dL)	15 (5 - 108)	97 (86.6)
TP (g/dL)	4.9 ± 0.9	103 (92.0)
Albumin (g/dL)	2.1 ± 0.6	101 (90.2)
T-CHO (mg/dL)	347 ± 111	96 (85.7)
LDL-C (mg/dL)	231 ± 89	71 (63.4)
HDL-C (mg/dL)	70 ± 27	70 (62.5)
TG (mg/dL)	206 (55 - 729)	79 (70.5)
HbA1c (%)	5.3 ± 1.1	62 (55.4)
Hb (g/dL)	13.4 ± 1.8	85 (75.9)
尿蛋白 (g/日)	4.4 (0.58 - 17.2)	77 (68.8)
尿蛋白/Cr	5.8 (0.56 - 26.8)	94 (83.9)
診断名		
膜性腎症 (n (%))	43 (38.4)	
微小変化型ネフローゼ症候群 (n (%))	32 (28.6)	
分節性巣状糸球体硬化症 (n (%))	8 (7.1)	
IgA 腎症 (n (%))	5 (4.5)	
メサンギウム増殖性腎炎 (非 IgA 腎症) (n (%))	3 (2.7)	
膜性増殖性糸球体腎炎 (n (%))	1 (0.9)	
その他 (n (%))	1 (0.9)	
不明 (n (%))	19 (17.0)	
平均値 ± SD、中央値 (範囲)		

表 2. 膜性腎症 43 例の腎生検時患者背景

腎生検時（旧版では発症時）の臨床所見		対象症例数 (%)
年齢（歳）	65 (29 - 83)	41 (95.3)
男性（n (%)）	21 (48.8)	43 (100.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 2.7	41 (95.3)
収縮期血圧 (mmHg)	130 ± 19	41 (95.3)
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 12	41 (95.3)
Creatinine (mg/dL)	0.86 (0.46 - 1.70)	42 (97.7)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> , 18 歳以上のみ)	63 ± 17	40 (93.0)
BUN (g/dL)	14 (6 - 24)	41 (95.3)
TP (g/dL)	4.9 ± 0.8	41 (95.3)
Albumin (g/dL)	2.2 ± 0.6	41 (95.3)
T-CHO (mg/dL)	321 ± 91	40 (93.0)
LDL-C (mg/dL)	200 ± 73	30 (69.8)
HDL-C (mg/dL)	72 ± 30	29 (67.4)
TG (mg/dL)	212 (64 - 729)	32 (74.4)
HbA1c (%)	5.5 ± 1.5	26 (60.5)
Hb (g/dL)	13.1 ± 2.0	36 (83.7)
尿蛋白 (g/日)	3.7 (0.6 - 9.1)	34 (79.1)
尿蛋白/Cr	4.6 (1.9 - 26.8)	39 (90.7)

平均値 ± SD、中央値（範囲）

表 3. 微小変化型ネフローゼ症候群 32 例の腎生検時患者背景)

腎生検時 (旧版では発症時) の臨床所見		対象症例数 (%)
年齢 (歳)	37 (13 - 80)	31 (96.9)
男性 (n (%))	18 (56.3)	32 (100.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 4.3	30 (93.8)
収縮期血圧 (mmHg)	121 ± 18	31 (96.9)
拡張期血圧 (mmHg)	73 ± 9	31 (96.9)
Creatinine (mg/dL)	0.94 (0.39 - 3.45)	31 (96.9)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> , 18 歳以上のみ)	62 ± 25	29 (90.6)
BUN (g/dL)	16 (8 - 108)	31 (96.9)
TP (g/dL)	4.4 ± 0.4	31 (96.9)
Albumin (g/dL)	1.7 ± 0.5	31 (96.9)
T-CHO (mg/dL)	419 ± 104	28 (87.5)
LDL-C (mg/dL)	289 ± 89	25 (78.1)
HDL-C (mg/dL)	72 ± 22	22 (68.8)
TG (mg/dL)	216 (84 - 372)	26 (81.3)
HbA1c (%)	5.2 ± 0.6	18 (56.3)
Hb (g/dL)	14.1 ± 1.6	30 (93.8)
尿蛋白 (g/日)	6.6 (0.7 - 17.2)	24 (93.8)
尿蛋白/Cr	7.0 (0.9 - 14.2)	28 (87.5)

平均値 ± SD、中央値 (範囲)

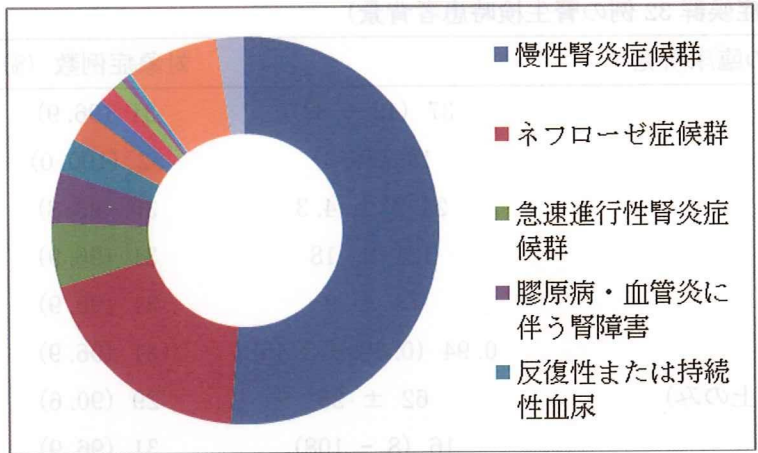


図 1: JRBR の臨床分類

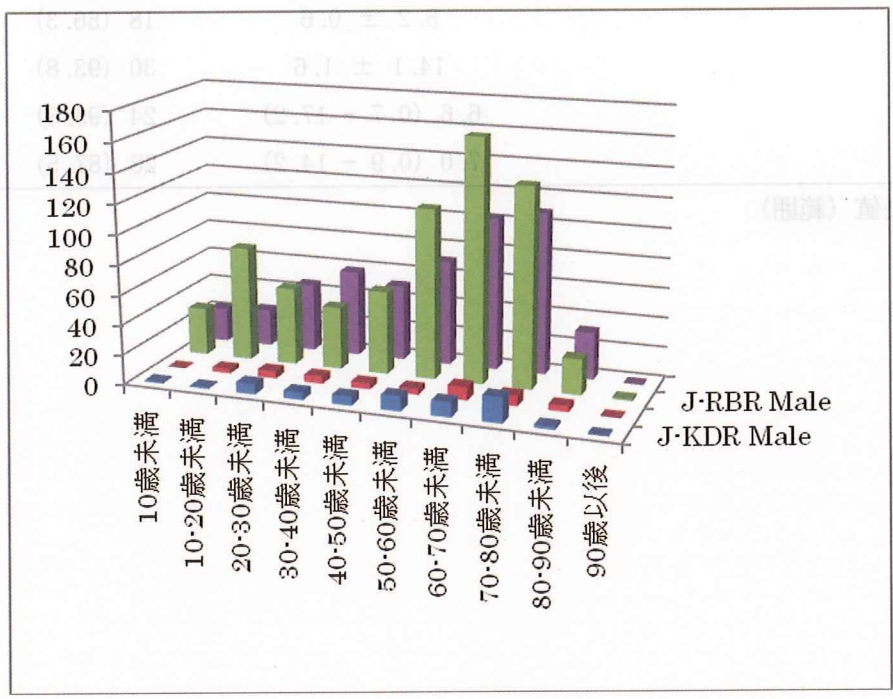


図 2: J-RBR/J-KDR 登録ネフローゼ症候群 1,313 例の性別年齢分布