

を目標とする。第一選択薬の降圧薬はレニン・アンジオテンシン系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)である。RPGNでは副腎皮質ステロイドを用いることが多く、糖尿病の発症には十分に注意する。糖尿病がある場合は目標 HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満に厳格な血糖コントロールを行う。脂質異常症がある場合は LDL コレステロール 120 mg/dL 未満(可能であれば 100 mg/dL 未満)が推奨される。スタチンを用いた治療により CKD および心血管疾患(CVD)の進行・発症予防が期待される。喫煙は CKD においても CVD 発症の重要な危険因子である<sup>108,109</sup>)。RPGN と診断された場合は、禁煙を守り CVD リスクを低下させることが大切である。

長期臥床などの古典的危険因子を認めるときに血栓塞栓疾患のリスクが高まる。そこで、長期臥床、75歳以上、ネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症、血栓塞栓症の既往など古典的危険因子の有無を検討し、血栓塞栓症の発症予防策の必要性を検討する。特に40歳以上の患者で3日以上運動制限される場合は、血栓塞栓症の予防が必要である<sup>110</sup>)。

## E. 不妊

### ステートメント

- 1) CY 療法で必要時には、不妊の合併症についてカウンセリングを受けることが望ましい。
- 2) CY 療法では、父親になることを望む男性患者、小児および閉経前の女性に対して、精子あるいは卵子の凍結保存を検討する。配偶者のある挙児希望のある女性では、凍結胚の保存を検討する。以上は患者の臨床状態を考慮したうえで検討すべきである。

RPGN と不妊に関連したデータは少ない。WG を原疾患とした RPGN や一部の AAV に伴う RPGN では、生殖可能年齢で発症することがある。一方、治療のために使用される薬剤と不妊症は関連する可能性がある。妊娠の可能性のある若年者に細胞障害性のある薬剤を使用する前には、将来の妊娠の可能性を考慮し不妊予防策を検討する。

男性および女性の不妊は CY 治療の合併症として知られている。CY は米国では 10%以上の症例で卵形成および精子形成を障害し、場合により不可逆性の性腺抑制作用を有すると考えられている。わが国の CY 内服錠の添付文書・インタビューフォームでは、無精子症、卵巣機能不全、無月経の発生が 0.1~5%とされている。しかし注射用 CY で

は、再評価結果における安全性評価例の集計で無月経は 5%未満であり、無精子症および卵巣機能不全は頻度不明とされている。

女性の不妊は CY の蓄積量と治療時の年齢が高いことに関連していると報告されている。IVCY 投与(0.5~0.75 mg/m<sup>2</sup>)を受けた増殖性ループス腎炎女性症例 67 例(平均年齢 31.1±8.4 歳, 17~46 歳)の研究では、18 カ月の治療期間内に IVCY の平均投与量 888.1±268.8 mg/回, 平均回数 8.8±2.4 回(2~12 回)であったが、比較的少ない蓄積量の若年の患者での不妊や無月経は可逆的であった<sup>111</sup>)。よって、CY の投与量は最小量にとどめるべきである。なお、すでに配偶者が存在する女性患者で妊娠を希望する場合は、CY 治療前に凍結胚の保存を検討する。凍結胚からの妊娠に関しては治療法が確立しつつある<sup>112</sup>)。配偶者がいない未婚の女性の場合、卵子の保存を検討可能であるが、日本産婦人学会では正式に卵子の凍結保存を治療行為として認めていない。研究的に assisted reproductive technology (ART) 登録施設で施行される例がある。卵子の保存やそれを用いた受精の成功率は低く、いまだに十分に確立されている技術とは言えない<sup>113</sup>)。近年、ゴナドトロピン(性腺刺激ホルモン; GnRH)作動薬を用いた卵巣保護について検討されている。9つの研究のメタ解析(合計 366 例の女性)では CY などの化学療法時の GnRH 療法による卵巣保護作用は不使用症例に比較して 68%の改善がみられ(RR=1.68, 95% CI 1.34~2.1), 妊娠率に関しても 65%と高率であった(RR=1.65, CI 1.03~2.6)<sup>114</sup>)。今後、日本人でのデータの集積が必要である。よって、挙児希望のある女性患者には、不妊の可能性とその治療を含めた医療行為の説明、必要時にはカウンセリングをすることが重要である。

思春期以降の男性についても同様に、CY 治療時には不妊の可能性を検討する。CY を大量あるいは長期使用する場合に、挙児希望のある男性では精子の凍結保存が有用な場合がある。精子の凍結保存は自己免疫疾患や腎疾患症例の精子を治療前に採取することにより、将来の妊娠を可能にする確立された治療法である<sup>115,116</sup>)。喫煙は精子の濃度を 20%低下させることが知られており、挙児希望の男性症例には禁煙を勧めることも必要である<sup>117</sup>)。

一方、腎不全では性機能障害をしばしば認める。性別によらず末期腎不全では性欲が低下し性交渉も減ることが知られている。さまざまな要因が性機能障害に関連するため、残存腎機能に応じた症例ごとに対応する必要がある。

表 30 急速進行性腎炎症候群における治療経過と再燃

病型	全症例数	寛解			再燃			再燃回数		
		回答数	あり例数	%	回答数	あり例数	%	回答数	平均再燃数(回)	範囲
MPO-ANCA 陽性 RPGN	996	852	297	34.9	847	147	17.4	195	1.57	0~8 回
抗 GBM 抗体型 RPGN	106	87	23	26.4	95	11	11.6	18	1	0~1 回
PR3-ANCA 陽性 RPGN	69	55	15	27.3	58	15	25.9	15	1.67	0~3 回
全体	1,772	1,471	448	30.5	1,483	246	16.6	331	1.59	0~8 回

## 5. 再燃時および難治例に対する治療法

### ステートメント

- 1) RPGN の再燃時には、初期治療と同等の治療法を行うことが原則である。
- 2) 難治例には免疫グロブリン療法やアフェレンス療法の追加を考慮する。

### A. 再燃時の治療法

近年、寛解後の再燃が臨床的な問題となってきた<sup>2,118,119)</sup>。しかしながら、これまでわが国における再燃の危険因子ならびに再燃時の治療について明確なエビデンスはない。

本分科会が実施した RPGN 1,772 例の全国アンケート調査では、MPO-ANCA 陽性 RPGN の再燃率 17.4% に対し PR3-ANCA 陽性 RPGN の再燃率は 25.9% に達している(表 30)。近年、再燃の兆候を予知する検査として、血清 ANCA 値の経時的モニタリングの重要性を示唆する報告が出されている。Han らは、寛解期に ANCA 抗体価が 4 倍以上の上昇 21 回のうち、免疫抑制療法を強化した 11 回では再燃が 18% であったのに対し、非強化 10 回ではすべて 1 年以内に再燃したと報告している<sup>120)</sup>。有村らは、MPO-ANCA 再陽性化時に再燃徴候を認めなかった 18 回に対し、免疫抑制療法強化 4 回はいずれも ANCA 陰性化し、非強化 14 回のうち 4 回は自然陰性化、陽性持続 10 回のうち 8 例が再燃したと報告している<sup>121)</sup>。以上より、寛解時の ANCA 再陽性化に加え、持続的な ANCA 値上昇傾向のあるときは腎炎や血管炎の再燃リスクが高いと考えられる。

さらに、再燃時の治療に関して目下のところ、わが国における RPGN の寛解維持療法には明確な基準はない。これまでのところ再燃した場合、特に血管炎症候群に限定する場合、副腎皮質ステロイドや CY, AZA などの免疫抑制薬の投与量を調整し初期治療と同等の治療法を行うことが基本である。また、免疫グロブリン静注(intravenous immunoglobulin: IVIG)療法<sup>122~124)</sup>、アフェレンス療法<sup>25,125,126)</sup>などの追加も考慮すべきである。なお免疫抑制薬の追加時には、

活動性の感染症の併発を否定することが必須である。

抗 GBM 抗体型 RPGN の長期予後に関する報告はほとんどない。寛解後の再発・再燃は非常に稀であり、これまで数例の再燃例が報告されているが、初発時より長年経過している例もある<sup>127~130)</sup>。先の全国アンケート調査では、抗 GBM 抗体型 RPGN の再燃率は 11.6% と ANCA 陽性例に比べ低値であった。再燃時の治療は初期治療と同等で、ステロイドパルス療法を中心に血漿交換療法、CY の併用を考慮することになる。

## 6. 難治例に対する追加療法

### A. 免疫グロブリン静注療法

RPGN に対しては、基本的に副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制薬が初期の寛解導入のために大量使用されるが、感染症を併発している患者も多く、大量使用が困難な場合や、大量使用されても不応性の症例などに、その弊害を補い、さらに免疫能を補助、修飾する治療である IVIg 療法(400 mg/kg/日, 5 日間)が注目されている。血管炎への本治療のエビデンスは、主に中型の動脈を侵す川崎病でその単独効果が確かめられ、アスピリンとの併用療法は第一選択とされてきた。RPGN をきたす細小動脈炎への IVIg 療法の効果は、寛解導入療法、再燃時療法の両面から、状況により効果が期待できる。

寛解導入療法に関しては、RPGN を除外した症例群への RCT は Jayne らが 2000 年に報告しており、プラセボ(35%)に比し、IVIg 投与群で有意な寛解導入が得られ(82%)<sup>122)</sup>、腎機能低下症例にも有効性が期待された。わが国では 12 例の RPGN をきたしている MPA 症例を対象に、通常治療前に IVIg のみを使用する期間を設け、その後少量のステロイド後療法を行った検討が報告された<sup>123)</sup>。5 日間の IVIg 療法後約 1 週間の時点で、Birmingham vasculitis activity score(BVAS)、血清 CRP、白血球数の有意な低下を認め、血清クレアチニンも続いていた上昇が停止した。これらは各種炎症性サイトカイン、特に TNF- $\alpha$  の有意な低下を伴っており、後療法のものち 3 カ月の時点で再発は 1

例、腎死が1例あったが死亡例はなく、また重篤な感染症の発症もみとらず、少なくとも寛解導入時に投与されたIVIgは、3カ月後まではその効力が期待できた。更なるわが国での全国調査でも同様の効果が報告されており<sup>124)</sup>、重篤感染症などで初期治療を十分に行えない状況では、積極的にIVIg療法の併用あるいは先行治療を考慮することが推奨される。

再燃予防および寛解維持に関しては、感染症などとの区別がはっきりつかない例で、IVIgの感染症に対応できる範囲で免疫補助療法の効果も期待してIVIg療法を施行することができる。一方最近、フランスの血管炎治療グループは、WG 19症例、MPA 3症例の再燃時に6カ月間IVIg(0.5g/kg/日、4日間)を月ごとに行い、合計2年間の経過をみる前向きオープン試験を実施した<sup>131)</sup>。その結果、副腎皮質ステロイドの限定的な追加は行われたものの、免疫抑制薬の追加はせず、IVIgで再燃が抑制できるかをみたものであるが、13例(59%)で治療開始から9カ月目の時点で寛解に入っており、このうち8例では24カ月後まで持続させることができた。安全性も確認されており、新たなIVIg療法の可能性を示唆するものである。副腎皮質ステロイドの追加も6症例に行われているが、寛解導入症例と非導入例でその用量に有意差はなかった。この試験ではあえてRPGNを除外しており、WGが中心で、わが国のAAVに伴うRPGNの再燃時治療に推奨されるエビデンスとは言えないが、免疫抑制薬や副腎皮質ステロイドの再増量が望めない状況で、考慮すべき治療法と考えられる。最近、MPA同様MPO-ANCA陽性の細小動脈炎であり、RPGNをきたすこともあるCSSの維持治療中の神経障害に対するIVIg療法の有効性のエビデンスが明らかとなり、RPGNへの効果については未知ながら、血管炎の活動性に対するIVIgの潜在する効果として注目される。

IVIgは血液製剤であるため一定のアレルギー反応出現の確立はあり、溶剤としてスクロースが使用された場合の腎毒性も報告されているが、これらを考慮して慎重に投与すれば、基本的に安全性の高い治療法であり、高齢者や多臓器を障害された重症例にも施行可能であり、今後のエビデンスの集積が望まれる。

## B. アフェレシス療法

血漿交換療法はANCAの発症早期の積極的除去による治療効果が期待できる治療法である。欧米では肺泡出血を伴うAAVや抗GBM抗体型RPGN、あるいはGoodpasture症候群において標準的治療として認識されており(IV-2-B-2)、抗GBM抗体型RPGNの治療法参照<sup>3)</sup>、適切な時

期での血漿交換療法の開始が求められる。欧米では腎不全進行例に行うことにより透析離脱患者の増加、予後改善が期待できると報告された<sup>52)</sup>。さらに腎機能の高度悪化例に対し、ステロイドパルス療法と血漿交換療法を前向きに比較した検討では、血漿交換療法を施行したほうが腎機能回復の可能性が有意にあがることが示された<sup>132)</sup>。また、わが国で開発された好中球除去カラムによる白血球除去療法がMPO-ANCA陽性RPGNに対し良好な治療経過を得たとの報告がある<sup>125,126)</sup>。

## 7. 腎機能障害時の免疫抑制薬の注意点

RPGNの治療における免疫抑制薬の適応は、炎症反応が高度で臓器不全に至る危険性のある臓器障害を認める場合である。重篤な臓器障害には腎障害も含まれるため、免疫抑制薬を使用するときには腎機能障害が高度に進行している場合も少なくない。腎障害時の薬物動態は、腎機能正常者と全く異なることに配慮する必要がある。治療効果が最大に発揮され、かつ副作用が最小となるために、腎障害時には以下の項目について検討すべきである。

### A. 免疫抑制薬の種類

肝臓でほとんど代謝され、消失する薬物は減量する必要がない。一方、全身のクリアランスにおいて腎クリアランスの占める役割が大きい薬物は、通常量を投与すると相対的な過量投与となり、副作用の発現率が上昇するため減量を考慮しなければならない。腎クリアランスが大きい薬物のなかでも、特に活性体排泄率(尿中未変化体および活性代謝物の排泄率)の高いものは注意を要する。尿中活性体(多くは未変化体と同義)排泄率が不明でも、以下の性質を有するものは、水溶性が高く尿中活性体排泄率が高いことが示唆される。

①分布容積(Vd)が1L/kg以下と小さい。

②n-オクタノール/水分配係数が0.1以下と小さい。

③肝臓での相互作用がない。

④消化管からの吸収が不良である。これらの情報は、各薬物の添付文書やインタビューフォームから入手可能である(表31)。

### B. 腎機能に応じた投与量および投与間隔の設定

腎機能低下の状態では、水溶性の薬物と代謝物が蓄積しやすいため、腎機能に応じて適切な減量や投与間隔の延長が必要である。薬物が腎臓から排泄される際の腎クリアランスを決定する最も重要な因子は、GFRである。したがって、患者のGFRを指標に投与量や投与間隔を決定する。正確なGFRはイヌリンクリアランスによって測定される

表 31 主な免疫抑制薬の尿中活性体排泄率, 分布容積, n-オクタノール/水分配係数

	尿中活性体(未変化体)排泄率(%)	分布容積(Vd)L/kg	n-オクタノール/水分配係数
アザチオプリン(AZA)	2%以下*	0.81(参考値)	資料なし
シクロホスファミド(CY)	50%(5~25%)*	0.763±0.161	4.27
シクロスポリン(CS)	2%以下	382±68	2.92
レフルノミド	0	14.0±10	3.49
ミコフェノール酸モフェチル(MMF)	0.70%	資料なし	238
メトトレキサート(MTX)	90%	資料なし	0.0002
ミゾリピン(MZR)	80%	資料なし	測定不能(油に溶けない)

☆: AZA の代謝物(6-チオ硫酸, 尿酸)が腎障害時に蓄積し, キサンチンオキシダーゼを阻害することで活性代謝産物(6-MP)を増加させる。

※: CYC は, 活性代謝物が出血性膀胱炎の原因になる。

参照: 平田純生(編). 腎不全と薬の使い方 Q & A. じほう. 2005 より引用

Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's The pharmacological Basics of Therapeutics 11th ed, McGraw-Hill, 2007.

医薬品インタビューフォーム: AZA 錠 アザニン® 錠 50 mg(第 7 版)

CY 錠 エンドキサン® 錠 50 mg(第 11 版)

CS 製剤 ネオーラル®(内溶液 10%, 10, 25, 50 mg カプセル)(第 11 版)

レフルノミド アラバ®(10, 20, 100 mg 錠)(第 4 版)

MMF カプセル セルセプト®カプセル 250(第 12 版)

MTX 錠 メトトレキサート® 錠 2.5 mg(第 9 版)

MZR 錠 ブレディニン®(25, 50 mg 錠)(第 4 版)

表 32 Giusti and Hayton 法による薬物投与量もしくは投与間隔の推察方法

薬物の減量ないし投与間隔を延長する方法として,

①腎障害時の半減期の延長の程度 ないし

②薬物の尿中活性体(未変化体)排泄率と患者の腎機能から推測する方法がある。

①投与補正係数  $R = (\text{健常者の半減期}) / (\text{腎障害患者の半減期})$

②投与補正係数  $R = 1 - \text{尿中活性体(未変化体)排泄率}$

$\times (1 - \text{腎障害者の CCr} / \text{健常者の CCr})$  (健常者の CCr = 100 mL/分としてよい。)

投与量 = 常用量  $\times$  投与補正係数 R

投与間隔を延長し常用量を投与する場合, 腎障害者の投与間隔 = 健常者の投与間隔  $\times (1 / \text{投与補正係数 R})$

CCr: フレアチニンクリアランス

が, すべての患者に対し同検査を行うことは困難である。クレアチニンクリアランス(creatinine clearance: CCr)で代用することが多いが, 近年は日本人の GFR 推算式, eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 194  $\times$  Cre<sup>-1.094</sup>  $\times$  Age<sup>-0.287</sup> (女性はこれに  $\times$  0.739)を用いることが推奨されている<sup>46)</sup>。薬物の添付文書においても, 実地臨床に則して CCr のレベルごとに投与量が指示されているが, 現在の添付文書に記載されている CCr の多くは Jaffé 法で測定されたものであり, 現在の eGFR にほぼ等しいと考えてよい。尿中活性体(未変化体)排泄率と CCr が明らかであれば, Giusti and Hayton 法(表 32)を用いて, 個々に投与量ないし投与間隔を設定することも可能である<sup>133,134)</sup>。薬物動態に影響するのは患者個人の腎機能実測値であるが, それに準ずるものとして, eGFR

に個人の体表面積を考慮した GFR<sup>注1)</sup>や, Cockcroft-Gault の式を用いた推算 CCr で代用されることもある<sup>注2)</sup>。なお, Cockcroft-Gault の式から GFR を推算するための係数として 0.789 が算出されている<sup>注3)</sup>。

注1: eGFR から実測 GFR を算出する方法: 実測 GFR = eGFR  $\times$  体表面積/1.73

体表面積は DuBois の式: 体表面積(m<sup>2</sup>) = (体重 kg)<sup>0.425</sup>  $\times$  (身長 cm)<sup>0.725</sup>  $\times$  7, 184  $\times$  10<sup>-6</sup> で求められる。

注2: Cockcroft-Gault の式による CCr の推算法:

CCr = (140 - 年齢)  $\times$  体重 / (72  $\times$  Cr) (女性はこれに  $\times$  0.85)

注3: Cockcroft-Gault の式により算出した CCr から GFR を推算する方法: GFR = 0.789  $\times$  (Cockcroft-Gault の式による CCr)

表 33 重症度分類と治療選択

カテゴリー	定義	治療(推奨度)
限局型	上気道・下気道に限局しており その他の臓器障害や全身症状がない。	副腎皮質ステロイド+メトトレキサート(Grade B)
早期全身型	全身症状を認めるが 臓器機能や生命を脅かす病態はない。	副腎皮質ステロイド+メトトレキサート(Grade B)
全身型	腎およびその他の臓器機能を脅かす病態 血清クレアチニン <5.6 mg/dL (<500 μmol/L)	副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド(Grade A)
重症型	腎不全またはその他の臓器不全 血清クレアチニン >5.6 mg/dL (>500 μmol/L)	副腎皮質ステロイド+シクロホスファミド+血漿交換療法 (腎不全については(Grade A), その他の臓器障害については(Grade C))

注：投与量については本文参照のこと

推奨度	
Grade A	メタ解析または少なくとも1つのRCTによるエビデンスがある。
Grade B	非ランダム化介入試験または準介入的(quasi-experimental)研究が存在するか、Grade Aのエビデンスが適用可能
Grade C	比較研究や横断研究、患者対照研究などの記述研究によるエビデンスが存在するか、Grade AまたはBのエビデンスの適用が可能
Grade D	専門家や専門委員会からの意見・提案またはGrade BまたはCのエビデンスの適用が可能

(文献3, 4より引用)

## 8. グローバルな現状(AAVを中心に)

### A. 初期治療

下記に示す治療ガイドラインはRCTを中心としたデータに基づいて作成されているため、対象症例は80歳未満である。また、多くの研究でPR3-ANCA陽性症例、WG症例の割合が高い。わが国では疾患比率としてWGよりもMPAが圧倒的に多く、また80歳以上の高齢者での発症が稀ではないこともあり、これらのガイドラインのわが国の患者への適用については慎重な配慮を要する。

#### 1) 治療プロトコール

世界的には、特にEUVASを中心としたこれまでのさまざまな臨床研究結果から治療法の提案がなされている。最近ではこれらの研究結果をエビデンスとして、EULARおよびBSR/BHPRから治療ガイドラインが提案されている<sup>3,4)</sup>。BSR/BHPRが2007年に発表したAAVのガイドラインでは、EUVASの臨床研究で用いられている重症度分類が適用されており、臓器限局型または早期全身型、全身型、重症型に分類した形での治療法の選択が示されている(表33)。臓器限局型は上下気道に限局したものでありRPGNを呈する病態は除外されるため、ここでは全身型および重症型について解説する。

全身型または主要臓器障害を呈する血管炎では、副腎皮質ステロイド(1 mg/kg/日)に加えてCY[シクロホスファミド経口療法(per os cyclophosphamide: POCY)2 mg/kg/日またはCY間欠静注療法(intravenous cyclophosphamide: IVCY)15 mg/kgを2~3週毎]の併用が推奨されている。ただし、年齢や腎機能、投与後の白血球数の推移によって投与量の調整が必要であるので注意を要する。副腎皮質ステロイドについても、EUVASの臨床研究の投与プロトコールに基づいて投与1週間後から減量を開始するプロトコールが提案されている(次項参照)。ステロイドパルス療法については特にIVCYのときに、初回IVCY前にメチルpredニゾロン500 mgの投与、2回目のIVCY前に250 mgの投与を行うことが、嘔気の予防、免疫抑制の観点から推奨されている。またステロイドパルス療法を併用する際は、経口副腎皮質ステロイドの初回投与量を減量する。ステロイドパルス療法は重症の血管炎、特にRPGNを呈した際にしばしば用いられる。

重篤な腎障害(≧血清クレアチニン5.8 mg/dL(=500 μmol/L))を認める場合は副腎皮質ステロイドとCYに加え、血漿交換療法(2週間以内に4Lを7回)を併用する。それ以外の肺出血などの重篤な合併症を呈した場合も血

漿交換療法の併用が推奨される。

## 2) 免疫抑制薬投与量の調節

### (1) 副腎皮質ステロイド減量のプロトコール

2007年のBSR/BHPR guidelinesで推奨されている副腎皮質ステロイド減量プロトコールを表34に示す<sup>3)</sup>。これは血清クレアチニン5.7mg/dL以下の全身型血管炎に対して、寛解導入期CYに続く寛解維持期の免疫抑制薬として、AZAの有効性を立証したCYCAZAREM (cyclophosphamide versus azathioprine as remission maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis)試験で用いられた副腎皮質ステロイド減量プロトコールに基づいている<sup>135)</sup>。2009年のEULAR recommendationsでは、最初の1カ月は初期高用量を維持し、3カ月以内で副腎皮質ステロイド、プレドニゾン(PSL)換算15mg/日未満に減量すべきではないと記されている<sup>4)</sup>。初期1カ月間の副腎皮質ステロイド減量に関する推奨プロトコールは、2007年のBSR/BHPR guidelinesと2009年のEULAR recommendationsでは異なっている。これらのプロトコールはいずれも免疫抑制薬併用が原則であり、副腎皮質ステロイド単独治療による減量プロトコールを示すものではない。

### (2) CY投与量の調節

POCYに関して、2007年のBSR/BHPR guidelinesでは、寛解導入としてPOCY2mg/kg/日を最低3カ月継続することが推奨されているが、好中球減少症を避けるため、年齢60歳以上は25%、75歳以上は50%減量すべきである<sup>3,4)</sup>。血球数の確認を最初の1カ月は毎週、2カ月目と3カ月目は2週間毎、その後は毎月実施する。白血球4,000/ $\mu$ L未満、好中球2,000/ $\mu$ L未満に減少した場合はPOCYを一時的に中止する。白血球数が回復したら少なくとも25mg減量して再開し、その後4週間は毎週検査する。重篤な白血球減少、好中球減少(白血球1,000/ $\mu$ L未満、好中球500/ $\mu$ L未満)あるいは遷延する白血球減少、好中球減少(白血球4,000/ $\mu$ L未満、好中球2,000/ $\mu$ L未満が2週間以上)をきたした場合にはPOCYを中止し、白血球数回復後に50mg/日で再開して、白血球数が許容範囲内であれば、1週間毎に目標量まで増量する。白血球6,000/ $\mu$ L未満かつ以前に比して2,000/ $\mu$ L以上低下した場合には25%減量する<sup>3)</sup>。

IVCYに関して、血球数はIVCYの当日あるいは前日に確認する。白血球4,000/ $\mu$ L未満、好中球2,000/ $\mu$ L未満の場合には、IVCYを延期し、毎週血球数を確認して、白血球4,000/ $\mu$ L以上かつ好中球2,000/ $\mu$ L以上になったら25%減量して再開する。その後に白血球減少、好中球減少

表 34 免疫抑制薬併用時における副腎皮質ステロイド減量法

治療開始からの期間(週)	(週)プレドニゾン (mg/kg/日)	体重 60 kg の場合 (mg/日)
0	1	60
1	0.75	45
2	0.5	30
3	0.4	25
4	0.4	25
6	0.33	20
8	0.25	15
プレドニゾン (mL/日)		
12週	15	15
16週	12.5	12.5
6カ月	10	10
12~15カ月	7.5	7.5
15~18カ月	5	5

(文献3より引用)

表 35 年齢と腎機能によるIVCY用量調節

年齢(歳)	血清クレアチニン	
	150~300 $\mu$ mol/L 1.7~3.4 mg/dL	300~500 $\mu$ mol/L 3.4~5.7 mg/dL
60未満	15 mg/kg/pulse	12.5 mg/kg/pulse
60以上70未満	12.5 mg/kg/pulse	10 mg/kg/pulse
70以上	10 mg/kg/pulse	7.5 mg/kg/pulse

(文献3より引用)

をきたした場合には、同様な方法で減量する。最初のIVCY10日後から次のIVCYまでの間に血球数を確認する。白血球nadir3,000/ $\mu$ L未満、好中球nadir1,500/ $\mu$ L未満の場合には、①白血球nadir1,000~2,000/ $\mu$ Lあるいは好中球nadir500~1,000/ $\mu$ Lでは、前回量の40%減量し、②白血球nadir2,000~3,000/ $\mu$ Lあるいは好中球nadir1,000~1,500/ $\mu$ Lでは、前回量の20%減量する。腎機能をIVCY当日あるいは前日に測定し用量を調節する。年齢、腎機能による減量方法を表35に示す<sup>135,136)</sup>。

## B. 寛解維持療法

### 1) 免疫抑制療法とモニタリング

副腎皮質ステロイドとCYの併用治療は、RPGNを含めたAAVの標準的治療として行われ、CYは1年近く使用されることが多かったが、感染症、白血球減少、出血性膀胱炎、発癌性など多くの治療関連合併症を生んだ。そこで、CYに代わる免疫抑制薬の再発予防効果に関する多くの検

討が行われ、現在、欧州におけるガイドラインでは AZA、メトトレキサート (MTX) が維持療法として推奨されている。AZA は、EUVAS による CYCAZAREM において、CY と同等の再発予防効果が示された<sup>135)</sup>。EULAR recommendations では、AZA (2 mg/kg/日) を CY よりも安全で再発予防効果は同等として、維持療法として推奨している<sup>4)</sup>。また、基本的に進行性の腎障害を呈する RPGN 例において、MTX を使用することは稀である。これまで MTX は主に WG を対象とした軽度の腎機能障害 (血清クレアチニン 1.5 mg/dL 未満) を対象とした RCT において再発予防効果が示され、EULAR recommendations において維持療法として推奨されている<sup>4)</sup>。レフルノミドは寛解維持療法に関して AZA や MTX に劣らない有効性を示すことが知られている<sup>137)</sup>。一方で、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は寛解維持に関して第一選択薬としては推奨できないが、AZA や MTX に対して忍容性がない場合ならびに適応外の場合においては使用されうる<sup>138)</sup>。標準的寛解維持療法に ST 合剤を併用することによって、WG の再燃リスクが減少しうるが<sup>139)</sup>、ST 合剤のみの寛解維持療法は有効性に乏しい<sup>140)</sup>。

維持療法中のモニタリング項目としては、尿所見、CRP、腎機能検査を 1~3 カ月毎に施行し、治療評価を行う。血算、肝機能は薬剤の副作用を確認する意味で必要であり、進行する白血球減少は免疫抑制薬の副作用によるものである可能性があり、免疫抑制薬の減量または中止を検討する。血管炎は寛解後、数年経って再発することがあり、再発臓器は発症した臓器とは異なる場合がある。RPGN にて発症した血管炎でも、肺病変も含め、長期の経過観察が必要である。

## 2) 寛解維持療法が必要な期間、維持療法中の副腎皮質ステロイドの投与量

RPGN を含む AAV に関しては、寛解中の副腎皮質ステロイドの投与量は、PSL 換算 10 mg/日以下にすべきである<sup>135)</sup>。また治療反応性をみながら、治療開始 6~18 カ月以降の時点で漸減する。寛解維持療法の期間に関するランダム化比較試験は現在までないが、多くの臨床試験では 12~18 カ月継続され、12 カ月で中止すると予後が悪化し、再発症例が増加する<sup>141)</sup>。よって、EULAR recommendations では少なくとも 18 カ月以上<sup>4)</sup>、BSR/BHPR guidelines では少なくとも 24 カ月以上の寛解維持療法継続を推奨している<sup>3)</sup>。高齢者は治療抵抗性であることや、透析患者では再発が少なく、治療による感染などのリスクが高いことを考慮すると、高齢者や透析患者では治療期間を短くすることも検討すべきである<sup>119,142)</sup>。

抗 GBM 抗体関連腎炎に対する寛解 (抗 GBM 抗体消失) 後の寛解維持療法に関するエビデンスはきわめて乏しいのが現状である。抗 GBM 抗体の産生が 6~9 カ月超で自然寛解することから<sup>71,143)</sup>、導入療法で使用する免疫抑制薬よりも毒性の低い免疫抑制薬 (AZA など) の使用を 6~9 カ月以上継続することが多い。しかし、大規模な観察研究では 2~3 週の血漿交換と 2~3 カ月の CY を基本とした免疫抑制療法により抗 GBM 抗体は消失し再発は稀であることから、抗 GBM 抗体が消失している限り維持療法は必要でないという考えもある<sup>64,144)</sup>。

## V. 今後の課題

### 1. 初期治療における免疫抑制薬

免疫抑制薬については経口 CY に代わり、感染などの副作用を軽減、総投与量を減らし、しかも同等の臨床効果があるとの報告がみられる IVCY<sup>145)</sup> や MTX、MMF などの治療法が検討されている<sup>146)</sup>。また、TNF- $\alpha$  や CD20 の作用阻害を行う生物学的製剤による治療法が欧米を中心に行われている。TNF- $\alpha$  療法は、WG に代表される高度の急性炎症を呈する症例を中心に検討が進められているが、現時点では効果についての一定の見解が得られるまでには至っていない<sup>147,148)</sup>。抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) は CY 療法と同等の初期治療での有効性が報告され、CY に代わる一つの選択薬として期待されている<sup>149,150)</sup>。これらの諸外国からの成果を踏まえ、わが国に高頻度な MPO-ANCA 陽性 RPGN に対する免疫抑制薬、新規治療薬の有効性の検討が必要である。また、歴史的にわが国の RPGN 症例においてはステロイドパルス療法が実施される症例が多いものの、その要否、有効性についての前向き研究はきわめて限られている。わが国の RPGN の治療ではいまだ大半の症例において、初期治療法の選択肢としてステロイドパルス療法が実施されているのは事実であり、この要否、効果について客観的に評価する必要がある。

### 2. 寛解維持療法の確立

マイルドな治療法の推進のため MPO-ANCA 陽性 RPGN の再燃率は近年増加傾向にある。わが国における寛解維持療法の開発として、現在 MZR 使用の有無による血清 ANCA 再上昇、再燃率への効果の検討が開始されている。このようなわが国独自の検討の結果が待たれる。

### 3. 再燃時の治療法の確立

再燃を血管炎症状の出現に限れば、初期治療と同様の治療を行うことが基本である。しかしながら、血管炎症状が

ないにもかかわらず、血清 ANCA 上昇あるいは血清 CRP などの炎症所見の変化のみが出現する症例に対する治療法については、エビデンスに乏しく今後の検討課題である。

#### 4. アフェレシス療法の位置づけ

すでに欧米では標準的治療とされる抗 GBM 抗体型 RPGN ならびに肺出血を伴う AAV(肺腎症候群)に対するアフェレシス療法は、わが国においては、保険適用の問題もあり実施率が低いことがわかった。何よりこれらの疾患、病態におけるわが国での治療実績ならびに治療効果を示すエビデンスを創出する必要がある。さらに、高度腎障害時のアフェレシス療法が腎予後回復にどの程度寄与するのか、改めてわが国の症例で検討する必要がある。

#### 5. 腎病理組織評価基準の検討

世界的評価法の一つとして、EULAR の EUVAS が作成した腎生検評価法が提唱されている<sup>151)</sup>。この EUVAS 分類の要素を取り入れ世界的基準との隔たりをなくすとともに、わが国の RPGN の特徴を反映させることを念頭に置き、治療前評価を主目的とした MPO-ANCA 陽性 RPGN の腎病変評価分類を新たに作成した<sup>152)</sup>。この評価分類を用いわが国の RPGN の特徴的腎生検所見を明らかにすると同時に、よりの確な腎予後類推の評価法の作成に向けた検討が JMAAV 研究の一環として行われている。今回の診療指針に用いた腎病理予後判定基準では JMAAV 研究の解析症例のアウトカムとして、腎死に至った腎生検実施症例が存在しなかったことより十分な腎病理所見の指標の抽出には至らなかった。多変量解析を実施するうえで十分な症例数で予後の判明した腎組織を用いての再度の検証を行う必要がある。また、EUVAS から腎病理評価に関する新たな報告がなされており、今後、わが国の症例を用いた評価法の検証が必要である<sup>153)</sup>。

#### 6. 合併症対策

RPGN の大半の治療において免疫抑制療法が実施されることから、感染症を含めた合併症対策が重要であるが、腎機能障害の合併などにより他疾患における合併症対策とは異なる対応が必要となる。特に疾患活動性マーカーと日和見感染症発症を明確に分ける指標の開発、日和見感染に対する予防的治療の確立が望まれる。また、副腎皮質ステロイドを高齢者に多用するため骨粗鬆症対策がきわめて重要であるが、わが国での腎機能障害時の BP 製剤の投与に関しては一部では禁忌として扱われており、今後、腎障害への影響、副作用調査を含め、その安全性の再評価が望まれる。

## 謝 辞

文献のあとにアンケート協力病院ならびに施設を記載した。項目の多いアンケートのご協力に対し深甚なる感謝を表す。

## VI. 参考文献

1. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002; 44: 55-82.
2. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. Clin Exp Nephrol 2009; 13: 633-650.
3. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1615-1616.
4. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 310-317.
5. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Classification of glomerular disease. In: Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (eds) Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases. 2nd ed. New York, Tokyo: Igaku-Shoin, 1995: 11.
6. 有村義宏, 長澤俊彦. 急速進行性腎炎症候群. In: 酒井紀(編)腎臓病学のアプローチ. 東京: 日本腎臓学会, 1995: 7-8.
7. 遠藤正之, 若井健志, 今井裕一. 進行性腎障害 4 疾患の患者推計および IgA 腎症疫学調査. 厚生労働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平成 16 年度総括・分担研究報告書, 2005: 163-167.
8. 渡辺 毅, 今井裕一, 若井健志, 白井丈一, 他. 疫学調査分科会: 全国アンケート調査並びに DPC を利用した進行性腎障害対象 4 疾患年間新規受療患者数の推計. 厚生労働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平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010: 35-43.
9. 横山 仁, 田口 尚. 腎臓病総合レジストリーの構築とその解析に関する研究. 厚生労働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平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010: 23-29.
10. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2008 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 2010; 43: 1-35.
11. Jannette JC. Crescentic glomerulonephritis. In: Jannette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). Heptinstall's pathology of the kidney 5th ed, Philadelphia, New York: Lippincott-

- Raven, 1998 : 625-656.
12. Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 459-474.
  13. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 ; 285 : 606.
  14. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1651-1657.
  15. Nassberger L, Sjöholm AG, Bygren P, Thysell H, et al. Circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies in patients with rapidly progressive glomerulonephritis and extracapillary proliferation. *J Intern Med* 1989 ; 225 : 191-196.
  16. Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, Gans RO, et al. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 2195-2206.
  17. Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture : the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1016-1022.
  18. Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : association of HLA-DRB1\*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1534-1540.
  19. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, et al. Association of HLA-DRB1\*0901-DQB1\*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes Immun* 2006 ; 7 : 81-84.
  20. Yashiro M, Muso E, Itoh-Ihara T, Oyama A, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 889-895.
  21. Ito-Ihara T, Muso E, Kobayashi S, Uno K, et al. A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA systems for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies available in Japan and Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2008 ; 26 : 1027-1033.
  22. 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生労働省厚生科学特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班編, 2002.
  23. 尾崎承一. MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコホート調査研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性血管炎に関する調査研究 平成 14~16 年度総合研究報告書. 2005 : 361-372.
  24. 尾崎承一. 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研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 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 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 3-27.
  25. Yamagata K, Hirayama K, Mase K, Yamaguchi N, et al. Apheresis for MPO-ANCA-associated RPGN-indications and efficacy : lessons learned from Japan nationwide survey of RPGN. *J Clin Apher* 2005 ; 20 : 244-251.
  26. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 9-22.
  27. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4115-4119.
  28. Rarok AA, Limburg PC, Kallenberg CG. Neutrophil-activating potential of antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *J Leukoc Biol* 2003 ; 74 : 3-15.
  29. Hess C, Sadallah S, Schifferli JA. Induction of neutrophil responsiveness to myeloperoxidase antibodies by their exposure to supernatant of degranulated autologous neutrophils. *Blood* 2000 ; 96 : 2822-2827.
  30. Nagao T, Matsumura M, Mabuchi A, Ishida-Okawara A, et al. Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 77-87.
  31. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004 ; 303 : 1532-1535.
  32. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, Back W, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623-625.
  33. Bernis P, Hamels J, Quoidbach A, Mahieu P, et al. Remission of Goodpasture's syndrome after withdrawal of an unusual toxic. *Clin Nephrol* 1985 ; 23 : 312-317.
  34. Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, et al. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3 (IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 13374-13380.
  35. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, et al. Identification of the alpha 3 chain of typeIV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 1178-1185.
  36. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 363 : 343-354.
  37. Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, Brownlee AA, et al. Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1304-1310.
  38. Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC, Tervaert

- JW, et al. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1366-1375.
39. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis : focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 605-617.
  40. Kussmaul A, Maier R. Über eine nicht bisher beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskelahmung einhergeht. *Deutsche Archiv Klinische Medizin* 1866 ; 1 : 484-518.
  41. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
  42. Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 ; 41 : 481-483.
  43. 佐田憲映, 黒澤美智子, 杉山晃一. 臨床個人調査表を用いた難治性血管炎治療における診療行動解析. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業難治性血管炎に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 100-101.
  44. 天野宏一. アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg Strauss 症候群)の本邦における実態解明に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性血管炎に関する調査研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 : 98-99.
  45. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis : a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1004-1010.
  46. 日本腎臓学会(編). *CKD 診療ガイド*. 東京 : 東京医学社, 2009.
  47. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 ; 43 : 1532-1535.
  48. 軽部美穂, 有村義宏. ANCA 関連血管炎と悪性腫瘍. *Annual Review 腎臓* 2007. 東京 : 中外医学社, 2007 : 69-75.
  49. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK : a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1593-1599.
  50. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 599-605.
  51. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 80-89.
  52. Levy JB, Pusey CD. Crescentic glomerulonephritis. In : Brady HR, Wilcox CS (eds). *Therapy in nephrology and hypertension*. 2nd ed. London : Saunders, 2003 : 177-188.
  53. Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis : current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004 ; 17 (Suppl 8) : S10-19.
  54. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, et al. Goodpasture's syndrome : a clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964 ; 37 : 424-444.
  55. Proskay AJ, Weatherbee L, Easterling RE, Greene JA Jr, et al. Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Am J Med* 1970 ; 48 : 162-173.
  56. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int* 1973 ; 3 : 74-89.
  57. Beirne GJ, Wagnild JP, Zimmerman SW, Macken PD, et al. Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 1977 ; 56 : 349-381.
  58. Teague CA, Doak PB, Simpson IJ, Rainer SP, et al. Goodpasture's syndrome : an analysis of 29 cases. *Kidney Int* 1978 ; 13 : 492-504.
  59. Briggs WA, Johnson JP, Teichman S, Yeager HC, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979 ; 58 : 348-361.
  60. Peters DK, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Treatment and prognosis in antibasement membrane antibody-mediated nephritis. *Transplant Proc* 1982 ; 14 : 513-521.
  61. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982 ; 2 : 301-311.
  62. Walker RG, Scheinkestel C, Becker GJ, Owen JE, et al. Clinical and morphological aspects of the management of crescentic anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM) nephritis/Goodpasture's syndrome. *Q J Med* 1985 ; 54 : 75-89.
  63. Johnson JP, Moore J, Jr., Austin HA, 3rd, Balow JE, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease : analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985 ; 64 : 219-227.
  64. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, et al. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 ; 292 : 301-304.
  65. Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grunfeld JP, et al. Anti-GBM disease : predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 249-255.
  66. Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, et al. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody (anti-BM-Ab)-mediated disease : report of 35 cases. *Nephrol Dial*

- Transplant 1994 ; 9 : 372-376.
67. Daly C, Conlon PJ, Medwar W, Walshe JJ. Characteristics and outcome of anti-glomerular basement membrane disease : a single-center experience. *Ren Fail* 1996 ; 18 : 105-112.
  68. Li FK, Tse KC, Lam MF, Yip TP, et al. Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology (Carlton)* 2004 ; 9 : 100-104.
  69. Cui Z, Zhao MH, Xin G, Wang HY. Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease. *Nephron Clin Pract* 2005 ; 99 : c49-55.
  70. Turner AN, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane antibody disease. In : Brandy HR, Wilcox CS (eds). *Therapy in nephrology and hypertension : a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo : WB Saunders, 1998 : 152-157.
  71. Flores JC, Taube D, Savage CO, Cameron JS, et al. Clinical and immunological evolution of oligoanuric anti-GBM nephritis treated by haemodialysis. *Lancet* 1986 ; 1 : 5-8.
  72. Naicker S, Fabian J, Naidoo S, Wade S, et al. Infection and glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 397-414.
  73. Zent R, Van Zyl Smit R, Duffield M, Cassidy MJ. Crescentic nephritis at Groote Schuur Hospital, South Africa--not a benign disease. *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 22-29.
  74. Daimon S, Mizuno Y, Fujii S, Mukai K, et al. Infective endocarditis-induced crescentic glomerulonephritis dramatically improved by plasmapheresis. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 309-313.
  75. Iwata Y, Ohta S, Kawai K, Yamahana J, et al. Shunt nephritis with positive titers for ANCA specific for proteinase 3. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e11-16.
  76. Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, et al. Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 207-216.
  77. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, et al. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57-63.
  78. 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 二瓶 宏, 他. RPGN の診療指針の検証 : RPGN 全国アンケート調査結果からの検討. 厚生労働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 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005 : 33-51.
  79. 有村義宏, 吉原 堅, 小宮郁子, 大和恒恵, 他. ANCA 関連血管炎一顕微鏡的多発血管炎の臨床像・予後の変遷および MPO-ANCA 関連血管炎におけるミゾリビン治療についての検討. *臨床リウマチ* 2005 ; 17 : 290-298.
  80. Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009 ; 23 : 391-401.
  81. 吉田雅治. 腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法, 感染症対策. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 114-120.
  82. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 : CD005590.
  83. Gluck T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology (Oxford)* 2006 ; 45 : 9-10.
  84. Hader JE, Marzella L, Myers RA, Jacobs SC, et al. Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1993 ; 149 : 1617-1621.
  85. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases : a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 9-21.
  86. Hows JM, Mehta A, Ward L, Woods K, et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation : a prospective randomised study. *Br J Cancer* 1984 ; 50 : 753-756.
  87. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, et al. Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 488-498.
  88. Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002 ; 100 : 82-85.
  89. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, et al. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis : risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1307-1311.
  90. Fauschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, Loft AG, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis : incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 100-105.
  91. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 477-484.
  92. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 842-852.
  93. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1608-1618.
  94. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003 ; 14 : 570-576.
  95. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3223-3232.
  96. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture : a growing concern. *Kidney Int* 2008 ;

- 74 : 721-731.
97. Royal College of Physicians NOS, Bone and Tooth Society of Great Britain. Glucocorticoid induced osteoporosis—guidelines for the prevention and treatment. London : Royal College of Physicians, 2002.
  98. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, 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 : 105-109.
  99. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method : a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005 ; 20 : 2105-2115.
  100. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function : an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007 ; 22 : 503-508.
  101. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
  102. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 東京 : 東京医学社, 2009 : 82-86.
  103. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
  104. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1430-1438.
  105. Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides : a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3493-3500.
  106. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン. 東京 : 東京医学社, 2009 : 50-76.
  107. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編). 高血圧治療ガイドライン 2009. 東京 : ライフサイエンス出版, 2009.
  108. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease : results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 529-538.
  109. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease : comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005 ; 293 : 1737-1745.
  110. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1438-1444.
  111. Park MC, Park YB, Jung SY, Chung IH, et al. Risk of ovarian failure and pregnancy outcome in patients with lupus nephritis treated with intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus* 2004 ; 13 : 569-574.
  112. Kosasa TS, McNamee PI, Morton C, Huang TT. Pregnancy rates after transfer of cryopreserved blastocysts cultured in a sequential media. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 2035-2039 ; discussion 2039-2040.
  113. Gosden RG. Prospects for oocyte banking and *in vitro* maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005 : 60-63.
  114. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy : a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 ; 18 : 311-319.
  115. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Fahmy I, et al. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 108-111.
  116. Ranganathan P, Mahran AM, Hallak J, Agarwal A. Sperm cryopreservation for men with nonmalignant, systemic diseases : a descriptive study. *J Androl* 2002 ; 23 : 71-75.
  117. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density : a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994 ; 61 : 35-43.
  118. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 : 621-631.
  119. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis : comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 2908-2918.
  120. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, et al. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079-1085.
  121. 有村義宏, 川嶋聡子, 吉原 堅. ANCA 関連血管炎と RPGN. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 88-93.
  122. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000 ; 93 : 433-439.
  123. Ito-Ihara T, Ono T, Nogaki F, Suyama K, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephron Clin Pract* 2006 ; 102 : c35-42.
  124. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E, et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2004 ; 57 : S17-18.
  125. Hasegawa M, Watanabe A, Takahashi H, Takahashi K, et al. Treatment with cytapheeresis for antineutrophil cytoplasmic

- antibody-associated renal vasculitis and its effect on anti-inflammatory factors. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 297-302.
126. Hasegawa M, Ohashi A, Kabutan N, Hiramatsu S, et al. Cyta-pheresis for the treatment of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis : a pilot study of 21 patients. *Ther Apher Dial* 2006 ; 10 : 412-418.
  127. Kojima K, Okada Y, Kushimoto H, Kawamura N, et al. Two cases of Goodpasture's syndrome--clinicopathological studies and relapse. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993 ; 35 : 89-96.
  128. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 573-578.
  129. Fonck C, Loute G, Cosyns JP, Pirson Y. Recurrent fulminant anti-glomerular basement membrane nephritis at a 7-year interval. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 323-327.
  130. Khandelwal M, McCormick BB, Lajoie G, Sweet J, et al. Recurrence of anti-GBM disease 8 years after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 491-494.
  131. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies : results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 308-317.
  132. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2180-2188.
  133. Giusti D, Hayton W. Dosage regimen adjustment. *Drug Intel Clin Pharm* 1973 ; 7 : 382-387.
  134. 平田純生. 腎不全と薬の使い方 Q & A. じほう, 2005.
  135. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
  136. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 80-88.
  137. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 : 1087-1091.
  138. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ; 304 : 2381-2388.
  139. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 16-20.
  140. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM* 1996 ; 89 : 15-23.
  141. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 2461-2469.
  142. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 644-651.
  143. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1753-1766.
  144. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-1042.
  145. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 33-39.
  146. Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis : a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 1965-1971.
  147. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 717-721.
  148. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 262-268.
  149. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363 : 211-220.
  150. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363 : 221-232.
  151. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis : an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989-1995.
  152. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, et al. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-291.
  153. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1628-1636.

アンケート協力病院

NTT 関東病院 高血圧・腎臓内科 NTT 西日本大阪病院 腎臓内科 大分大学医学部 腎臓内科 大分大学医学部 泌尿器科 大分大学医学部 小児科 沖縄県立南部医療センター 腎臓内科 リウマチ科 香川大学医学部 小児科 香川大学医学部 循環器・腎臓・ 筋卒中心理学 勤労中央病院 腎臓内科 くすの木病院 腎臓内科 高知大学医学部 内分分泌・腎臓内科 高知大学医学部 小児思春期医学 国際医療福祉大学三田病院 内科 国立病院機構金沢医療センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科 国立病院機構霞ヶ浦医療センター 内科 国立病院機構栃木病院 内科 国立病院機構埼玉センター 腎臓内科 国立病院機構高崎医療センター 腎臓内科 佐賀大学医学部 腎臓内科 佐賀大学医学部 小児科 佐賀大学医学部 循環器・腎臓内科 札幌南一条病院 循環器・腎臓内科 自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児科 自治医科大学 小児科 島根大学医学部 腎臓内科 島根大学医学部 小児科 小児総合医療センター 腎臓内科 駿河台日本大大学院 小児科 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 腎臓・高血圧内科 聖隷佐倉市民病院 小児科 聖隷佐倉市民病院 腎臓内科 聖隷佐倉市民病院 泌尿器科 仙北組合総合病院 泌尿器科 筑波大学 腎臓内科 つくばセントラル病院 腎臓内科 鶴岡協立病院 内科 富山大学医学部 腎臓内科 富山大学医学部 腎臓内科	トヨタ記念病院 腎臓内科 ひたちなか総合病院 腎臓内科 福井大学医学部 腎臓内科 福井大学医学部 小児科 みさと健和病院 内科 宮崎大学医学部 第1内科 宮崎大学医学部 小児科 山梨大学医学部 腎臓・リウマチ・膠原病内科 愛知医科大学 小児科 原病内科 小児科 愛媛大学医学部 小児科 愛媛大学医学部 第1内科 旭川医科大学 周産母子センター 旭川医科大学 内科 安城更正病院 泌尿器科 杏林大学医学部 泌尿器科 杏林大学医学部 小児科 杏林大学医学部 臨床遺伝学 伊勢崎市市民病院 小児科 茨城県立中央病院 腎臓内科 茨城西南医療センター病院 腎臓内科 宇都宮社会保険病院 腎臓内科・透析センター 透析センター 浦添総合病院 内科 横須賀共済病院 腎臓内科(腎センター) 横須賀市立市民病院 腎臓内科 横須賀市立大学附属市民総合医療センター 小児科 横浜市立大学医学部 腎臓・高血圧内科 横浜南共済病院 泌尿器科 岡山大学医学部 腎臓内科 岡山大学医学部 小児科 沖縄県立中部病院 小児科 沖縄県立中部病院 小児科(腎臓)器・腎臓内科 関西医科大学 腎臓・泌尿器科 関西医科大学 小児科 関西医科大学 内科・循環器科 関西医科大学 小児科 岩手県立中央病院 小児科 岩手県立中央病院 小児科 岐阜大学医学部 腎臓内科 久留米大学医学部 小児科 久留米大学医学部 小児科 京都市立病院 小児科	京都大学医学部 循環器内科 京都大学医学部 腎臓内科 京都大学医学部 小児科 京都大学保健管理センター 腎臓内科 京都府立医科大学 小児科 京都府立医科大学 腎臓・膠原病内科 近畿大学医学部 小児科 近畿大学医学部 小児科 金沢医科大学 腎臓内科 金沢医科大学 小児科 金沢大学医学部 腎臓内科 金沢大学医学部 小児科 金沢大学医学部 血液浄化療法部 九州大学医学部 腎臓内科 九州大学医学部 小児科 熊本大学医学部 腎臓内科 熊本大学医学部 小児科 熊本中央病院 小児科(腎臓) 熊本中央病院 腎臓内科 群馬大学医学部 第3内科 群馬大学医学部 小児科 慶應義塾大学医学部 腎臓・内分秘・代謝内科 慶應義塾大学医学部 小児科 東亜総合病院 腎臓内科 東亜総合病院 腎臓内科 古賀病院 腎臓内科 虎の門病院 腎センター内科 虎の門病院 腎センター内科 公立昭和三井病院 腎センター内科 広島赤十字・原爆病院 第3内科 広島大学医学部 腎臓内科 広島大学医学部 小児科 弘前大学医学部 循環器・呼吸器・腎臓内科 弘前大学医学部 小児科 香川県立中央病院 腎センター内科 高岡市民病院 泌尿器科 高松市民病院 泌尿器科 国保旭中央病院 腎臓内科 国立感染症研究所 細菌学 国立国際医療研究センター病院 小児科 国立国際医療研究センター病院 腎臓内科	国立循環器病研究センター病院 高血圧・腎臓科 国立病院長寿医療研究センター病院 小児科 国立病院機構下志津病院 小児科 国立病院機構香川小児病院 小児科 国立病院機構三重病院 小児科 国立病院機構新潟病院 小児科 国立病院機構西札幌病院 小児科 国立病院機構西多賀病院 小児科 国立病院機構千葉東病院 小児科 黒部市民病院 内科(腎臓・膠原病) 佐賀県立病院好生館 腎臓内科 佐賀総合病院 腎臓内科 マチ・高血圧 佐野厚生総合病院 内科 済生会横浜市南部病院 腎臓高血圧内科 済生会下関総合病院 腎臓内科 済生会栗橋病院 小児科 済生会中津病院 腎臓内科 埼玉医科大学 腎臓内科 埼玉医科大学 小児科(腎臓) 埼玉医科大学総合医療センター 腎臓内科 埼玉医科大学 小児科 埼玉医科大学 小児科 埼玉医科大学 小児科 札幌医科大学 第2内科 札幌医科大学 小児科 三井記念病院 腎臓内科 三井記念病院 小児科 三重大学医学部 腎臓内科 三重大学医学部 小児科 山形市立病院 泌尿器科 山形大学医学部 泌尿器科 山形大学医学部 小児科 山本組合総合病院 腎臓・膠原病 山梨県立中央病院 内科(腎臓・透析) 山梨赤十字病院 内科 産業医科大学 腎センター 産業医科大学 小児科 産業医科大学 第1内科 産業医科大学 第2内科 市立札幌病院 腎臓内科	市立秋田総合病院 血液・腎臓内科 糸魚川総合病院 小児科 寺岡記念病院 腎臓内科 滋賀医科大学 小児科 自治医科大学 腎臓内科 自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓科 鹿児島市立病院 小児科 鹿児島大学医学部 腎臓内科 社会保険中京病院 小児科 取手協同病院 腎臓内科 秋田組合総合病院 腎臓内科 秋田大学医学部 腎臓内科 秋田大学医学部 小児科 秋田労災病院 内科 住友病院 小児科 重井医学研究所附属病院 小児科 順天堂大学医学部 腎臓内科 順天堂大学医学部 小児科 小松市民病院 腎臓内科 昭和大学医学部 小児科 昭和大学医学部 腎臓内科 昭和大学医学部 腎臓内科 昭和大学藤が丘病院 腎臓内科 昭和赤十字病院 腎センター 松山赤十字病院 小児科 上都賀総合病院 内科 信楽園病院 腎臓内科 信州大学医学部 腎臓内科 信州大学医学部 小児科 信州大学医学部 病理組織学 新潟県立古田病院 小児科 新潟県立中央病院 内科 新潟市民病院 小児科 新潟大学医学部 血液浄化療法部 新潟大学医学部 小児科 新潟南病院 内科 新日鐵八幡記念病院 小児科(腎臓) 新日鐵八幡記念病院 腎臓内科 神戸大学医学部 小児科 神奈川県立こども医療センター 神立病院 内科 水戸済生会総合病院 腎臓内科 水戸中央病院 腎臓・代謝機能 水島協同病院 腎臓内科・透析科
--	--	--	---	--

アンケート協力病院(つづき)

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科	小児科	東京慈恵会医科大学 総合母子健康医療センター	日本医科大学 器官機能病態内科	兵庫県立尼崎病院 腎臓内科	兵庫県立尼崎病院 腎臓内科
聖マリアンナ医科大学 小児科	腎臓内科	東京慈恵会医科大学 附属柏病院 腎臓内科	日本医科大学 神経・腎臓	豊橋市民病院 腎臓内科	豊橋市民病院 腎臓内科
新生児科	腎臓内科	東京慈恵会医科大学 腎臓内科	日本医科大学 小児医学	北海道大学医学部 小児科	北海道大学医学部 小児科
聖隷浜松病院 小児総合医療センター	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 千葉北総病院 小児科	北海道大学医学部 腎臓内科	北海道大学医学部 腎臓内科
西ククリニクス 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	北松中央病院 腎臓内科	北松中央病院 腎臓内科
西神戸立総合病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	北信総合病院 腎臓内科	北信総合病院 腎臓内科
静岡済生会総合病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	北里大学医学部 腎臓内科	北里大学医学部 腎臓内科
静岡済生会総合病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	北里大学医学部 腎臓内科	北里大学医学部 腎臓内科
仙台社会保険病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	本庄第一病院 腎臓内科	本庄第一病院 腎臓内科
仙台赤十字病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	麻生セメント(株)飯塚病院 腎臓内科	麻生セメント(株)飯塚病院 腎臓内科
千葉県子ども病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	箕面市立病院 小児科	箕面市立病院 小児科
千葉大学医学部 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 予防医学	名古屋大学医学部 予防医学
千葉大学医学部 小児科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
川崎医科大学 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
川崎協同病院 小児科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
川崎市立川崎病院 小児科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
倉敷中央病院 小児科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
相模原協同病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
蒼龍会井上病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪医科大学 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪市立大学医学部 第1内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪市立大学医学部 第2内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪市立大学医学部 小児科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪赤十字病院 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪大学医学部 小児科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪府立急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科
大阪府立母子保健総合医療センター 腎臓内科	腎臓内科	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	日本医科大学 腎臓病センター	名古屋大学医学部 腎臓内科	名古屋大学医学部 腎臓内科

(順不同)

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

Guidelines for the treatment of nephrotic syndrome

進行性腎障害調査研究班班長 松尾 清一 名古屋大学

診療指針執筆者

難治性ネフローゼ症候群分科会長 今井 圓裕 名古屋大学

齊藤 喬雄 福岡大学	今田 恒夫 山形大学
田口 尚 長崎大学	鶴屋 和彦 九州大学
横山 仁 金沢医科大学	佐藤 博 東北大学
成田 一衛 新潟大学	清元 秀泰 香川大学
湯沢由紀夫 藤田保健衛生大学	丸山 彰一 名古屋大学

診療指針査読者

研究協力者

御手洗哲也 埼玉医科大学総合医療センター	草野 英二 自治医科大学
今井 裕一 愛知医科大学	木村健二郎 聖マリアンナ医科大学
岩野 正之 奈良県立医科大学	藤元 昭一 宮崎大学
西 慎一 神戸大学	佐々木 成 東京医科歯科大学
頼岡 徳在 広島大学	柏原 直樹 川崎医科大学
吉村吾志夫 昭和大学藤が丘病院	土井 俊夫 徳島大学
松本 紘一 日本大学	冨田 公夫 熊本大学
椿原 美治 大阪府立急性期・総合医療センター	石村 栄治 大阪市立大学
佐藤 壽伸 仙台社会保険病院	古巣 朗 長崎大学
杉山 齊 岡山大学	両角 國男 名古屋第二赤十字病院
新田 孝作 東京女子医科大学	重松 隆 和歌山県立医科大学
藤垣 嘉秀 浜松医科大学	八木 哲也 名古屋大学
鎌田 貢壽 北里大学	馬場 尚志 名古屋大学
武曾 恵理 北野病院	岡田 浩一 埼玉医科大学
奥田 誠也 久留米大学	古家 大祐 金沢医科大学
和田 隆志 金沢大学	南学 正臣 東京大学
猪阪 善隆 大阪大学	

### はじめに

ネフローゼ症候群は糸球体性の大量の蛋白尿による低アルブミン血症の結果、浮腫が出現する腎疾患群である。1905年、Müllerによって“nephrosis”が病理学的に腎炎と対比して炎症性変化のない腎疾患に対して初めて使用され<sup>1)</sup>、1914年にVolhardとFahr<sup>2)</sup>により、光顕にて糸球体の

明らかな病的変化を持たない浮腫性腎疾患をネフローゼとして疾患概念が提唱された。しかし、その後の研究により、nephrosisは単一の疾患ではないことが明らかになり、むしろ著しい蛋白尿のため低蛋白血症をきたし、浮腫を合併するような病態をネフローゼ症候群として包括し、適切な治療を必要とする疾患群として現在に至っている。

ネフローゼ症候群に対する副腎皮質ステロイド薬(以下、

ステロイド)による治療は1950年頃より行われ、免疫抑制薬を加えた治療が1960年代から試されている。ランダム化臨床試験によりエビデンスの形で治療の有効性が提唱されるのは1980年代からであるが、その嚆矢は1969年に報告されたSharpstoneらによるステロイドとアザチオプリン+少量のステロイドを比較したコントロール試験である<sup>3)</sup>。

わが国においても1970年頃より、日本腎臓学会の先達が厚生省特定疾患調査研究事業における一つの研究班としてネフローゼ症候群に対する診断、治療法の開発に取り組んでこられた。1973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(上田 泰班長)による診断基準<sup>4)</sup>と1974年に報告された治療効果判定基準<sup>5)</sup>は現在でも臨床に使用されている。この班研究は脈々と続き、1999年には難治性ネフローゼ症候群が、「種々の治療(副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬の使用は必須)を施行しても、6カ月の治療期間に完全寛解ないし不完全寛解I型に至らないもの」と定義された<sup>6)</sup>。また、クレアチニンクリアランスに基づく重症度分類(試案)も提案されている。2002年に厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班(堺 秀人班長)の難治性ネフローゼ症候群分科会(斉藤喬雄分科会長)によって難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針が作成された<sup>7)</sup>。この診療指針は原発(一次)性ネフローゼ症候群の疫学、診断、治療、合併症に関する診療指針であり、1993年より進められたネフローゼ症候群のレジストリーの解析から、膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症に関する治療に関してまとめたものである。

ステロイドや免疫抑制薬による治療の有効性が臨床試験により確立されてきたが、難治性ネフローゼ症候群の予後は必ずしも良くはない。平成14年度の進行性腎障害調査研究班では膜性腎症約1,000例での予後調査で、腎生存率は20年で約60%であり巣状分節性糸球体硬化症はさらに悪いことが報告されている<sup>8)</sup>。

最初の診断基準・治療効果判定基準が作成されて以来35年間の腎臓病学の進歩は目覚ましく、この間に開発された治療薬や治療法を取り入れた新しいネフローゼ症候群の診療指針の必要性を痛感し、ここに、諸外国の診断基準との齟齬がなく、今後のネフローゼ症候群の臨床研究を推進するために、わが国から新しい診断基準・治療効果判定基準を提案する。

ネフローゼ症候群の診療に関しては、エビデンスに基づき記載できる部分は必ずしも多くなく、専門医のコンセンサスに基づき記載したところも多いが、本診療指針を読む

ことにより、成人の原発性ネフローゼ症候群に関する標準的な治療を行うことができるように記載した。各章のまとめを最初に記載し、各病理分類別に診療のアルゴリズムを示した。

各章の最後に現在のネフローゼ症候群の診療に関する未解決の問題点をあげて、今後の研究課題として示した。今回改訂された予後判定基準に基づき、エビデンスに基づく治療法が開発されることを期待する。

## I. ネフローゼ症候群の定義と治療効果判定基準

### 1. これまでのネフローゼ症候群の定義について

欧米においては3.5g/日以上尿蛋白があることを診断の基準とし、低アルブミン血症、浮腫、脂質異常症が合併する病態と記載されることが多い。

わが国のネフローゼ症候群の診断基準は昭和48年(1973年)<sup>5)</sup>に厚生労働省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班の上田 泰班長によって、必須条件として、①尿蛋白3.5g/日以上、②血清総蛋白6.0g/日以下(血清アルブミン値3.0g/dL以下)を満たし、参考条件として、③高脂血症: コレステロール250mg/dL以上、④浮腫がみられる、と厳格に規定され、以来広く使用されてきた。

わが国のように厚生労働省による国の基準によってネフローゼ症候群の診断基準が決められていることは、他の国ではなく、また35年以上前の腎臓病治療の創成期にすでに決められたことには大変意義深いものがある。昭和49年(1974年)の厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班において、治療効果判定基準は完全寛解、不完全寛解I型、不完全寛解II型、無効に分類された<sup>4)</sup>。すなわち、

完全寛解: 蛋白尿の消失、血清蛋白の正常化、および他の諸症状の消失がみられるもの

不完全寛解I型: 血清蛋白の正常化と臨床症状の消失が認められるが尿蛋白が存続するもの

不完全寛解II型: 臨床症状は好転するが、不完全寛解I型に該当しないもの

無効: 治療に全く反応しないものと定義されている。上記のごとく、これまでの治療効果判定基準の主文には尿蛋白に関する数値が記載されていない。

諸外国においては、観察研究あるいは臨床試験を行うための治療効果判定基準はそれぞれの研究に応じて決められている。完全寛解は尿蛋白0.2g/日以下とする場合<sup>9~11)</sup>と、0.3g/日(アルブミン200mg/日)未満とする場合<sup>12~15)</sup>があ

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。  
(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)。
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。  
血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症(高 LDL コレステロール血症)

- 注：1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。
- 2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。
  - 3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。
  - 4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

る。KDIGO による完全寛解の基準は尿蛋白 0.3 g/日(g/gCr)未滿に決定される予定である。

また、部分寛解(partial remission)という基準を定め、2 g/日未滿(または 3.5 g/日未滿)かつ初期値から 50%減少とされることが多い<sup>10~15)</sup>。

## 2. ネフローゼ症候群の定義・治療効果判定基準の改訂について

ネフローゼ症候群の本体は糸球体からの大量のアルブミンの漏出であること、総蛋白による判定では、 $\gamma$ グロブリンが上昇する膠原病や骨髄腫に伴うアミロイドーシスなどを原因とするネフローゼ症候群においては低蛋白血症を示さない場合もあること、および、現在の日常臨床において血清アルブミン値測定がルーチンで行われるようになったため、診断基準を改定することにした。今回の改定では、大量の尿蛋白が本症候群の本質であることから、大量の尿蛋白(尿蛋白排泄量 3.5 g/日以上)を必須条件の第一にした。その結果起こる低アルブミン血症(血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下)を第二の必須条件とした。血清総蛋白しか測定されていない場合には“血清総蛋白 6.0 g/日以下”でもよいとした。また参考条件として、第三に本症候群の病態生理の本質である浮腫を位置づけ、第四に、高コレステロール血症は現在の表現である脂質異常症(高 LDL コレステロール血症)とし、従来の総コレステロール 250 mg/dL 以上とする定義は削除した(表 1)。

ネフローゼ症候群の治療効果判定基準の改定は以下のような点を反映させ、表 2 に示すような改定案を作成した。臨床研究にて使用可能な判定基準を作成するには具体的な

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。

- ・完全寛解：尿蛋白<0.3 g/日
- ・不完全寛解 I 型：0.3 g/日 $\leq$ 尿蛋白<1.0 g/日
- ・不完全寛解 II 型：1.0 g/日 $\leq$ 尿蛋白<3.5 g/日
- ・無効：尿蛋白 $\geq$ 3.5 g/日

注：1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比(g/gCr)を使用してもよい。

- 2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
- 3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日(1 g/gCr)以上、または(2+)以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。
- 4) 欧米においては、部分寛解(partial remission)として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含めない。

数値基準が重要である。尿蛋白は 1 日蓄尿して定量することが望ましいが、外来患者で蓄尿ができない場合や、高齢者などで正確な蓄尿ができない場合もあり、さらには入院患者においては感染症や個人情報保護の観点から、可能であれば蓄尿を行わないほうがよいとの判断もあり、代用する指標として、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン(g/gCr)比が 1 日尿蛋白量の目安になると記載した<sup>16)</sup>。しかし、尿蛋白 g/gCr 比を使用する場合には尿中 Cr 排泄量が筋肉量に比例するため、高齢者や女性、筋肉量が低下した患者に関しては注意を要する。ネフローゼ症候群の寛解後の経過観察を尿試験紙を使用しても簡易判定ができるように、試験紙法における簡易判定基準も併記した。わが国の検尿試験紙においては尿蛋白(1+)が 30 mg/dL になるように日本臨床検査標準協議会で標準化されており、また、(2+)は任意ではあるが 100 mg/dL になるように統一されている。ただし、尿の濃縮の程度により試験法では不正確になることに留意する。

治療効果の判定の時期は、治療開始後 1 カ月、6 カ月とした。ネフローゼ症候群に対する初期治療で十分量のステロイド治療により効果がみられる時期である 4 週目(1 カ月目)で効果がない場合にはステロイド抵抗性とし、ステロイドパルス治療や免疫抑制薬の追加投与など治療方針の変更が起こることから、1 カ月目の判定を重要視した。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に、ステロイドによる治療

に加えて免疫抑制薬による治療を行った場合において、治療反応性を確認し、治療の継続または治療方針の変更、中止などを決断する時期として、従来から使用された6カ月を使用した。この時点で、十分量のステロイドと免疫抑制薬を使用しても尿蛋白が減少しない場合に難治性ネフローゼ症候群と定義した。

完全寛解は尿蛋白0.3g/日未満とし、尿蛋白/尿クレアチニン比0.3g/gCr未満に相当するとした。不完全寛解I型以下に尿蛋白を減少させることは予後改善につながる事が平成14年度の厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班により報告されている。これは随時尿の1g/gCr未満に相当すると考えられ、試験紙法では(1+)以下の尿蛋白に相当する。

また今回、治療に対する反応性に基づくネフローゼ症候群の分類を整理した。上述の通り、ネフローゼ症候群の初期治療はステロイドが中心となり、十分量のステロイド治療に反応しないステロイド抵抗性と、ステロイド治療に反応するステロイド感受性に大別される。ステロイド感受性のネフローゼ症候群ではステロイド治療により治療効果を得て、ステロイドの減量・中止後も再発をみず、寛解を維持する例がある一方で、ステロイドの減量過程あるいは離脱後、比較的早期に再発をする例がある。これらのうち、減量・中止過程で2回以上再発を繰り返すものをステロイド依存性ネフローゼ症候群とした。また、その再発が頻回に起こるものを頻回再発型として、欧米と同様に6カ月以内に2回以上再発するものと定義した<sup>9)</sup>。しかし、ステロイド依存性も減量・中止を短期間に行えば頻回に再発する可能性が高く、逆に頻回再発型も患者個々が必要とするステロイド量を持続するか、早期から免疫抑制薬の併用をすることで再発を起こす間隔は長くなり、定義上の頻回再発型には該当しなくなる。また、高用量のステロイドを維持することは易感染性や耐糖能異常、骨粗鬆症、白内障などの副作用があり、近年、成人ではステロイド治療を行い早期に再発する場合には、免疫抑制薬を追加・増量して治療を強化するため、6カ月に2回以上再発することは稀となった。一方、成人においてネフローゼ症候群の治療を継続して長期にわたって行う必要がある場合があり、このような長期にわたりステロイドと免疫抑制薬による治療が必要なネフローゼ症候群の予後、ならびに副作用については実態調査が必要である。治療が2年以上にわたり継続して行われるようなネフローゼ症候群を長期治療依存性ネフローゼ症候群と新たに定義した(表3)。

表3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類  
(平成22年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

- ・ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群：十分量のステロイドのみで治療して1カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解I型に至らない場合とする。
- ・難治性ネフローゼ症候群：ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を6カ月行っても、完全寛解または不完全寛解I型に至らない場合とする。
- ・ステロイド依存性ネフローゼ症候群：ステロイドを減量または中止後再発を2回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。
- ・頻回再発型ネフローゼ症候群：6カ月に2回以上再発する場合とする。
- ・長期治療依存型ネフローゼ症候群：2年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬等で治療されている場合とする。

#### 今後の研究課題

- 1) 新しいネフローゼ症候群の治療効果判定基準の有効性を、日本ネフローゼ症候群コホート研究にて検証する。
- 2) 長期治療依存型ネフローゼ症候群の実態調査を行う。

## II. 難治性ネフローゼ症候群の疫学

### 1. 難治性ネフローゼ症候群の発症数

新規発症のネフローゼ症候群は年間3,756~4,578例と推定され、平成20年の新規発症の難治性ネフローゼ症候群は1,000~1,200例と推定されている<sup>18)</sup>。

### 2. 日本腎生検レジストリー(J-RBR)へのネフローゼ症候群の登録

#### 1) 腎生検例における臨床診断の頻度

日本腎臓病総合レジストリー(J-KDR)に2007~2009年に登録された腎生検実施例は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<sup>19)</sup>。

#### 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、尿蛋白排泄量が3.5g/日以上かつ血清アルブミン値3.0g/dL以下、もしくは血清総蛋白6.0g/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。糖尿病性腎症や微小変化型ネフローゼ症候群は必ずしも生検が行われ

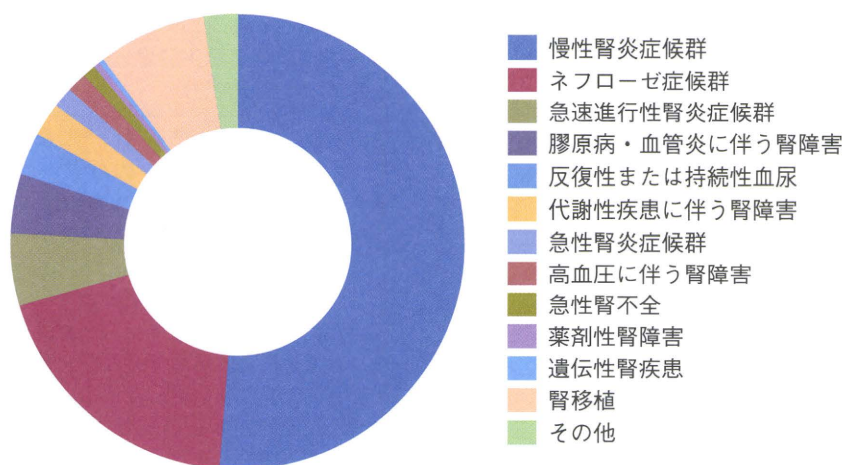


図1 J-RBR登録例の臨床診断(5,703例)  
ネフローゼ症候群は腎生検例の19.1%

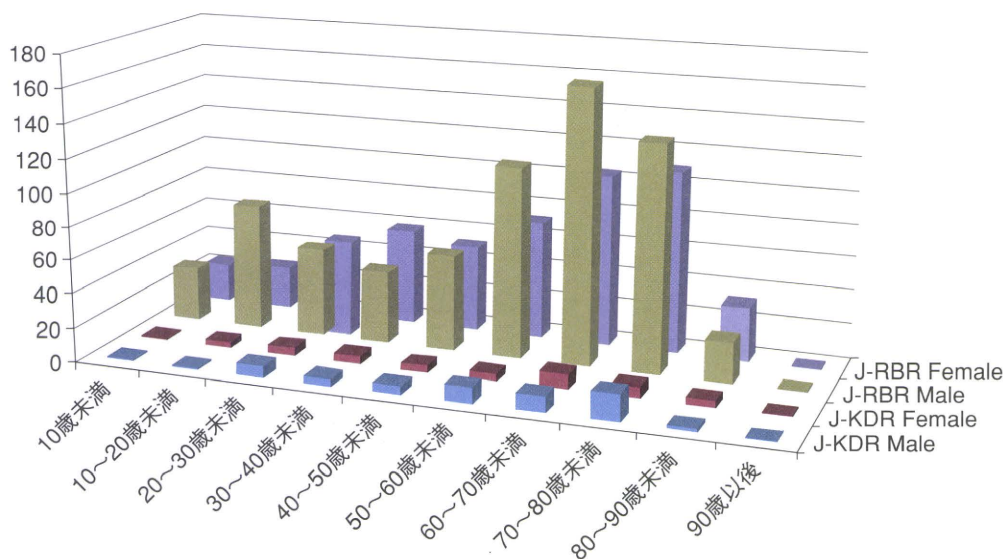


図2 J-RBR/J-KDR登録ネフローゼ症候群1,313例の性別年齢分布

るわけではないため、登録が少なかったと推定する。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、成人のネフローゼ症候群の分布をより強く反映している。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-RBR1,197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、次いで糖尿病性腎症10.7%、IgA腎症5.2%、ループス腎炎が4.5%を占めた。

### 3) ネフローゼ症候群の病型

ネフローゼ症候群全例の病型分類(図4a)では、膜性腎症が27.1%、微小糸球体変化(微小変化型ネフローゼ症候群)24.8%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎9.3%、巣状分節性

糸球体硬化症7.6%、膜性増殖性糸球体腎炎(I型, III型)6.1%、半月体形成性壊死性糸球体腎炎2.3%であった。

さらに二次性を除いた一次性糸球体疾患732例の病型分類(図4b)では、微小糸球体変化(微小変化型ネフローゼ症候群)が38.7%、膜性腎症37.8%、巣状分節性糸球体硬化症11.1%、膜性増殖性糸球体腎炎(I型, III型)6.6%、メサンギウム増殖性糸球体腎炎2.9%、半月体形成性壊死性糸球体腎炎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, 10~15歳未満, 15~20歳未満, 20~40歳未満, 40~65歳未満, 65~75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