

図 3 J-RBR におけるネフローゼ症候群(1,197 例)の病因分類  
 一次性糸球体疾患が 61.0% (IgA 腎症を含むと 66.2%)

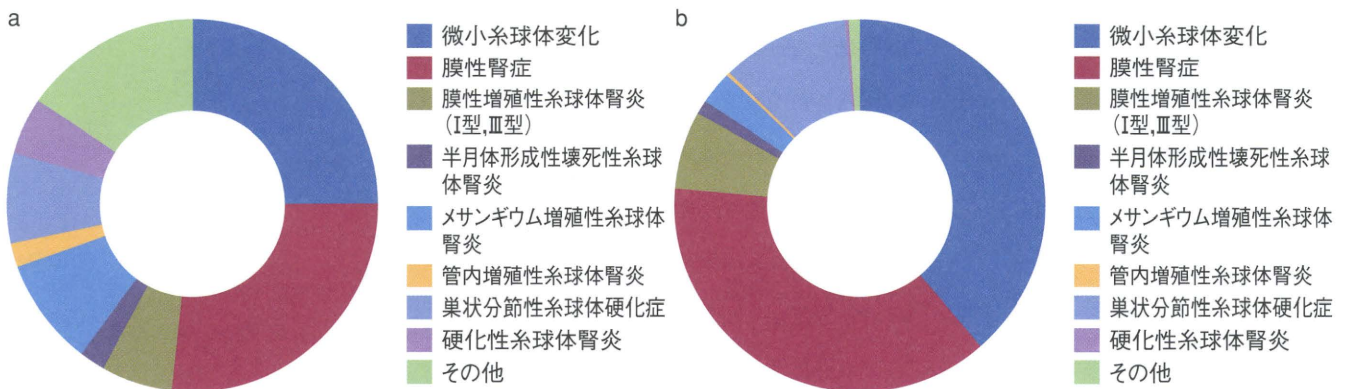


図 4 ネフローゼ症候群全例(1,197 例)(a)および一次性糸球体疾患例(732 例)(b)の病型分類

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 15~65 歳未満でループス腎炎(12.1~5.4%), 40 歳以上に糖尿病性腎症(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、一次性ネフローゼ症候群の病型分類(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 歳以下でも 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糸球体腎炎も各年齢層で 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)をみると二次性糸球体疾患が約 40%であり、特に糖尿病性腎症とアミロイド腎症の占める割合が高い。一方、一次性糸球体疾患 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。

### 3. ネフローゼ症候群の予後

ネフローゼ症候群の予後に関しては全国の 85 医療施設へのアンケート調査で、昭和 50 年から平成 5 年に発症した成人の膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率(末期腎不全に至らない割合)が報告されている<sup>7)</sup>。

膜性腎症 1,008 例の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 89%, 15 年で 80%, 20 年で 59%である。膜性腎症の長期予後は不良である(図 7)。

巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率(透析非導入率)は 10 年で 85.3%, 15 年で 60.1%, 20 年で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である(図 8)。

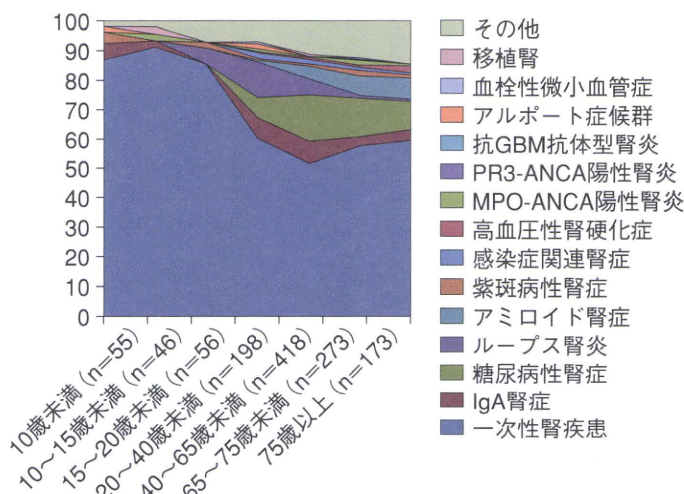


図5 ネフローゼ症候群(1,197例)年齢層別の病因分類

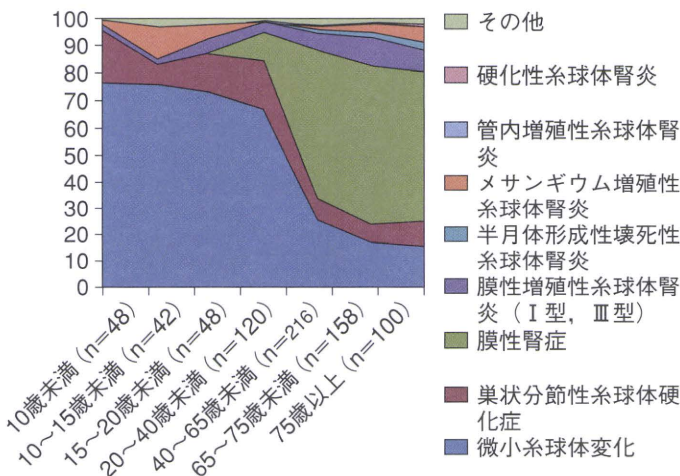


図6 一次性ネフローゼ症候群(732例)の年齢層別にみた病型分類

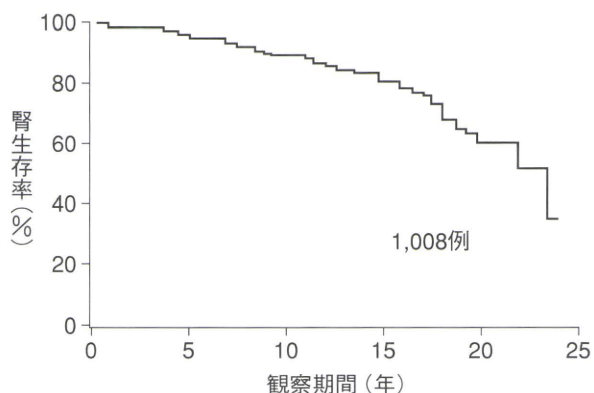


図7 膜性腎症の腎生存率

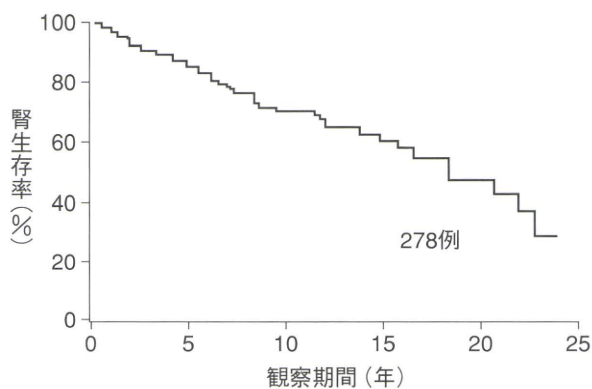


図8 巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率

ン濃度が2.5 g/dL以下で、膠質浸透圧の低下に起因する病態があり、他の方法では管理不能となった場合には、アルブミン製剤の投与が検討される。

### III. 浮腫の治療および腎保護を目的とした治療

#### 1. 浮腫に対する治療

##### ステートメント

1. 浮腫に対する治療を行う際には有効循環血漿量を評価することが大切である。
2. 浮腫の治療の本質はNaバランスを是正すること、つまりNa摂取を制限することとNa排泄を促進することである。
3. 浮腫の軽減には利尿薬が有効である。ループ利尿薬が中心となるが、効果不十分な場合はチアジド系利尿薬を併用する。高カリウム血症のない症例では、アルドステロン拮抗薬の併用も検討される。
4. アルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、単に浮腫軽減の目的で使用すべきではない。アルブミ

#### 1) ネフローゼ症候群の浮腫の病態生理

浮腫はネフローゼ症候群の主たる症候である。浮腫の治療の第一は原疾患の治療であり、浮腫そのものを取り除くことがネフローゼ症候群治療の本質ではない。しかし、高度な浮腫は患者のADL(日常生活動作能力)を制限し、QOL(生活の質)を著しく低下させること、胸水や腹水が大量に貯留することで呼吸が障害されること、さらに高度な浮腫は皮膚の組織障害や蜂巣炎の原因となることなどから、浮腫のコントロールはネフローゼ症候群治療において重要な位置を占める。

ネフローゼ症候群における浮腫の成立機序には、2つの説が提唱されている。1つはUnderfilling仮説であり、有効循環血漿量の低下を伴う場合である。尿中へのアルブミン喪失により低アルブミン血症となり、血漿膠質浸透圧が低下するとStarlingの法則に従い水分が血管内から間質へ移

動することにより循環血漿量が低下する。その結果、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAS)や交感神経系の活性化が惹起され、二次的にNa再吸収を促進し、さらに浮腫を増悪するとされる。2つめはOverfilling仮説であり、遠位尿細管や集合管におけるNa排泄低下・再吸収の亢進が一次的に生じて、Na貯留により血管内容量が増加した結果、静水圧が高まり浮腫を生じるというものである<sup>20)</sup>。低アルブミン血症が徐々に進行する場合には膠質浸透圧勾配はほとんど変化しないこと<sup>21)</sup>、ネフローゼ症候群患者では必ずしもRAS活性化がみられないことなど<sup>22)</sup>、Underfilling仮説に反する報告もある。特に微小変化型ネフローゼ症候群の患者が寛解する際、血清アルブミン値が上昇する前に浮腫が改善し始めるという臨床的事実は、この仮説を支持するものである。心不全のときにみられるような明らかな有効循環血漿量の増加を示す兆候に乏しいという反論もあるが、近年は後者の仮説を支持する報告が多い。

実際には、高度の低アルブミン血症を示す症例のなかに、有効循環血漿量の低下を示し、アルブミン投与によりNa排泄が増加するもの、つまりUnderfilling仮説を支持する症例も存在する。浮腫成立の機序は必ずしも1つではなく、症例ごと、また同じ症例でも病期により2つの機序が異なる比率で存在するものと思われる<sup>23)</sup>。それぞれの場面で浮腫の病態を理解する努力が必要であろう。

## 2) 塩分制限・水分制限

いずれの説にせよ、体重増加を伴う浮腫の存在は細胞外液(血管内+間質)中の総Na量が過剰となっていることを示している。よって、治療の本質はNaバランスを是正すること、つまりNaの摂取を減らすこととNaの排泄を促進することである。

ネフローゼ症候群患者のNa摂取量の制限は国際的には塩分3g/日未満とすることが推奨されている<sup>24)</sup>。本来であれば同様の制限が望ましいが、わが国では食生活の違いから実施困難なことが多い。わが国における高血圧治療のガイドラインでは、塩分摂取を6g/日未満とすることが推奨されている<sup>25)</sup>。日本腎臓学会でも、CKD患者における食塩の目標摂取量は6g/日未満を推奨している<sup>26,27)</sup>。現在こうした基準が広く用いられていることも考慮し、わが国のネフローゼ症候群の患者に対しては、病態に応じて塩分6g/日までの制限とするのが現実的である。ここで示す塩分量は、付加食塩ではなく全食品中に含まれる総食塩量を示す。一般に塩分の大部分は食塩(NaCl)であり、他のミネラルの含有量はわずかであるので、ここでは食塩量を総塩分量として扱う。なお現在、包装食品の栄養表示は食塩(NaCl)量

ではなく、ナトリウム(Na)量とするよう義務づけられている。実際の塩分量を知るためには、Na量(g)を2.5倍して食塩量に換算するよう指導する必要がある。

水分制限の有用性に関しては明確ではない。十分な塩分制限下では、本来、厳密な水分制限は不要であるが、利尿薬使用下で低ナトリウム血症となる場合は制限が必要であると考えられる。浮腫を増悪させないための水分制限は、食事の中の水分を含む総水分量として前日尿量+500mL(不感蒸泄量-代謝水)がひとつの目安となる。実際には、毎日体重を測定したうえで、制限を調整することが大切である。

## 3) 利尿薬

有効循環血漿量が増加しているOverfilling状態であれば、それを是正するのに利尿薬が良い適応である。一方、Underfilling状態であっても、浮腫の軽減に利尿薬は有効である。しかし、急激な体重減少を起こすような過度の利尿は急激な有効循環血漿量低下を引き起こし、血液濃縮から過凝固状態を助長する可能性があるだけでなく、腎血流低下により腎前性急性腎不全を惹起する危険性があり注意が必要である。ひとつの目安としては、体重減少を1日1kg程度以下となるよう調整することが推奨される。

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<sup>28)</sup>。ループ利尿薬の内服では吸収に個人差が大きく、天井量(それ以上では効果が増大しない量)は明確ではないが、腎機能正常例では1回120mg、中等度腎障害例(GFR 20~50mL/min)では1回160~320mg、高度腎障害例(GFR 20mL/min以下)では1回320~400mgとされる<sup>28,29)</sup>。ループ利尿薬は血中でアルブミンと結合し、腎臓へ運ばれる。ネフローゼ症候群で増加するアルブミン非結合の利尿薬は間質に移動し、腎臓へ到達しにくいと考えられている。アルブミンに結合したループ利尿薬は近位尿細管の有機アニオントランスポーターを介して尿細管腔内に分泌されて効果を発揮する。ネフローゼ症候群患者においては、効果発現部位へのデリバリーを増強する目的で、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試みられている。しかし、前向きコントロール研究では、フロセミドにアルブミンを併用する増強効果はほとんどみられなかった<sup>30,31)</sup>。また、そのわずかな差もアルブミンによる循環動態への影響と考えられた。ネフローゼ症候群患者でループ利尿薬が効きにくいもう一つの理由としては、尿細管腔内に多量のアルブミンが存在することがあげら

れる。ループ利尿薬は、アルブミン非結合の状態で Henle 係蹄上行脚の尿細管腔側の  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  共輸送体を阻害する。尿細管腔内でアルブミンと結合すると、その作用が減弱することが動物実験では示されている<sup>32)</sup>。しかし、実際の症例においてはその影響はほとんどないとも報告されている<sup>33)</sup>。さらに腎機能低下例では、腎血流が低下するため作用部位に到達しにくくなる。よって、より多くの用量を要する。内服で効果不十分な場合は、ネフローゼ症候群に伴う腸管浮腫の影響も考え、静脈内投与が検討される。この際に、フロセミドを 20~40 mg ずつ複数回投与する方法と、20~40 mg の単回投与に続いて 10 mg/時間程度を持続注入する方法がある。ネフローゼ症候群の患者において、2 つの方法を直接比較した研究はないが、心不全患者や ICU 患者での検討は多数ある。結果は、ほとんどで持続注入のほうがより有効であったとされている<sup>34)</sup>。静脈内 1 回投与の天井量は、腎機能正常例では 120 mg、中等度腎障害例においては 160 mg、高度腎障害例では 200 mg とされる<sup>28,29)</sup>。また持続投与の場合、腎機能正常例では 10 mg/時間、中等度腎障害例で 20 mg/時間、高度腎障害例で 40 mg/時間程度まで増量可能とされている<sup>28)</sup>。急速大量静脈投与は一過性の聴覚障害を引き起こすことがある<sup>35)</sup>。アミノグリコシド系抗菌薬との併用では聴覚障害が不可逆性となりうるので注意を要する。

チアジド系利尿薬は、単独使用では通常十分な効果が得られない。しかし、ループ利尿薬と併用すると遠位ネフロンでの Na 再吸収抑制作用により、更なる利尿が期待される<sup>29)</sup>。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は、積極的な使用を検討する。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 まで増量する<sup>28)</sup>。トリクロルメチアジド (2~8 mg) やインダパミド (1~2 mg) を使用することもある。

K 保持性利尿薬は、アルドステロン拮抗薬であり、腎保護作用、蛋白尿低下作用がある。利尿薬の使用で低カリウム血症になることを予防するためにも使用を検討すべきである。スピロラク톤を 1 日 25~50 mg 使用する。高カリウム血症がある場合には注意を要する。

その他、利尿が期待できる薬剤としてヒト型心房性 Na 利尿ペプチド (hANP) がある。適応は急性心不全であるが、ネフローゼ症候群に伴う乏尿に対して試みられることがある。しかし、ネフローゼ症候群では ANP に対する反応性が低下していることがわかっており<sup>36)</sup>、現時点ではその有効性は明らかではない。今後の研究が期待される。

#### 4) アルブミン製剤

アルブミン製剤の投与は、血漿膠質浸透圧を上昇させ、組織間質から血管内への Na 移動を引き起こすことにより治療抵抗性浮腫を軽減することがある。しかし、多くの場合その効果はごくわずかである<sup>30,31,37)</sup>。また、投与されたアルブミンは直ちに尿中に排泄されるため、浮腫の改善が得られたとしても、効果は一時的である。一方、投与されたアルブミンが尿中に排泄される際に、近位尿細管で再吸収を受け、尿細管障害を増悪させることも考えられる。さらに微小変化型ネフローゼ症候群患者における後ろ向き検討では、アルブミン投与症例で寛解までの期間が延長し再発も多かったと報告されている<sup>38)</sup>。外因性に投与したアルブミンが糸球体上皮細胞を傷害する可能性が示唆される。こうしたことから、ネフローゼ症候群患者におけるアルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、少なくとも単に浮腫軽減の目的では使用すべきでない。

ただし、アルブミン濃度が 2.5 g/dL 以下のネフローゼ症候群患者で、膠質浸透圧の低下に起因する病態があり、他の方法では管理不能となった場合には、アルブミン製剤の投与が検討される。具体的には、有効循環血漿量低下に伴う乏尿や血圧低下がみられる場合、あるいはそのリクスが高いと判断される場合、血栓症の発生日リスクが高い症例、呼吸困難をきたすような大量の胸腹水がある場合などである。こうした場合には、有効循環血漿量の急激な増加に伴ううっ血性心不全や肺水腫に十分注意して、利尿薬とともに使用する。効果は一時的であるため、あくまでも緊急避難的な使用にとどめるべきである。

#### 5) その他の治療

各種治療でコントロールが困難な難治性の浮腫に対しては、体外限外濾過 (extracorporeal ultrafiltration method: ECUM) による除水が有効である。

## 2. 腎保護を目的としたその他の薬物療法

### ステートメント

1. 尿蛋白が持続するネフローゼ症候群患者に対しては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の使用が推奨される。高カリウム血症に注意したうえで、アルドステロン拮抗薬の併用も検討される。
2. 長期にわたり高 LDL コレステロール血症が持続する場合には、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の使用が推奨される。

### 1) RAS 阻害薬

ネフローゼ症候群に対して、ARB や ACEI の使用が有効であるという直接的なエビデンスは存在しない。しかし、糖尿病性腎症に対しては ACEI や ARB は蛋白尿を減少させ腎機能低下を抑制する効果があることが知られている<sup>39,40)</sup>。慢性腎炎や腎硬化症を含む糸球体疾患においても特に蛋白尿を呈する場合には、抗蛋白尿効果および腎保護効果があることが示されている<sup>41,42)</sup>。ネフローゼ症候群においても RAS 阻害薬の有効性が十分期待され、実際、慢性期のネフローゼ症候群患者に対しては他の CKD 患者に対してと同様に広く使用されている。速やかに寛解が得られることが期待される微小変化型ネフローゼ症候群患者を除き、ACEI や ARB の使用が推奨される。ただし、RAS 阻害薬の使用時には、高カリウム血症に十分な注意が必要である。また、尿量低下や腎機能低下がみられる場合には、更なる GFR 低下をきたすリスクがあることから、使用に際しては留意が必要である。アルドステロン拮抗薬も ARB, ACEI とは独立した尿蛋白減少作用、腎保護作用があり<sup>43)</sup>、ネフローゼ症候群患者に使用される。また、レニン阻害薬、アリスキレンの腎保護作用を示唆する研究が報告されている<sup>44)</sup>。ネフローゼ症候群患者に対する効果は明らかではないが、今後期待される薬剤である。

### 2) 抗血小板薬

抗血小板薬には慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症の蛋白尿を減少させる効果があることが示唆されている<sup>45)</sup>。特にわが国の IgA 腎症の報告症例を解析した結果では、抗血小板薬が蛋白尿を減少させ腎保護作用を呈する可能性が示されている<sup>46)</sup>。実際、ネフローゼ症候群を含む慢性糸球体腎炎に使用されることも多い。しかし、末期腎不全への進展を防ぐ効果に関する有効性を示すコントロール研究は存在せず、現時点では抗血小板薬の積極的な使用を推奨するだけのエビデンスはない。長時間作用型ジピリダモールはネフローゼ症候群に保険適用があることから、頭痛といった副作用に注意しながら使用することもある。

### 3) 脂質異常症改善薬

脂質異常症はネフローゼ症候群の主たる徴候である<sup>47)</sup>。膠質浸透圧の低下は肝細胞に直接作用しアポリポ蛋白質 B の産生を促し、高 LDL コレステロール血症の原因となりうる。産生増加だけでなく、異化低下も高 LDL コレステロール血症の原因と考えられている。また、ネフローゼ症候群では中性脂肪の上昇もみられる。高 LDL コレステロール血症や高中性脂肪血症は心血管病のリスクを上昇させるだけでなく、腎臓内の動脈硬化性変化を助長するこ

とで腎機能低下のリスクになるといわれている。HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)は LDL コレステロールレベルを有意に低下させ、中性脂肪も少なからず低下させる。また、スタチンには脂質異常を改善させる以外にも、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<sup>48)</sup>。スタチンが非ネフローゼ症候群患者の蛋白尿を減少させることを示唆する報告はあるが、前向きコントロール研究では証明されていない。心血管病変のある腎臓病患者のメタ解析では、スタチンが蛋白尿を減少させ、わずかに腎機能の低下を抑制すると報告されている<sup>49)</sup>。さらにステロイドやシクロスポリンによっても脂質異常症が助長されうる。米国腎臓財団(National Kidney Foundation)の K/DOQI ガイドラインでは、心血管病変を予防する目的で、CKD 患者の LDL コレステロールの目標値は 100 mg/dL 未満とされている。こうしたことから、ネフローゼ症候群において、特に長期にわたり高コレステロール血症が持続する場合には、LDL コレステロール値 100 mg/dL 以下を目標にスタチンの積極的な使用が推奨される。シクロスポリンはスタチンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症などの副作用を起こすため、一部のスタチンはシクロスポリンとの併用が禁忌となっていることに注意が必要である。筋肉痛などの症状に注意し、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)の測定を行う。

高中性脂肪血症に対してはフィブラート系薬剤が有効であるが、横紋筋融解症の危険性があるため注意が必要である。特に、ベザフィブラートは血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL を超える患者には慎重に投与する必要があり、2.0 mg/dL 以上の患者には使用禁忌となっている。フェノフィブラートは、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の場合には投与を中止し、血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 以上 2.5 mg/dL 未満の場合は 67 mg から投与を開始するか、投与間隔を延長して使用することが必要である。一方、クリノフィブラートは腎機能が低下した患者にも注意したうえで使用することが可能な薬剤である。

スタチン投与以外の治療として LDL アフェレシスがある。ネフローゼ症候群のなかでは、特に巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)症例で高 LDL コレステロール血症が病態に関与していることが示されていて、実際 LDL 吸着療法が一部の FSGS 患者のネフローゼ症候群を改善させている。わが国における研究でも、FSGS 症例の難治性ネフローゼ症候群における LDL アフェレシスの有効性が示されている<sup>51,52)</sup>。

小腸でのコレステロール吸収阻害であるエゼチミブはス

タチンで十分 LDL コレステロールを低下させることができない症例において、相加効果として LDL コレステロールを低下させることができる。また、LDL コレステロール低下以外の腎保護作用を示す可能性も報告されている<sup>50)</sup> (SHARP study : ASN 2010)。

### 3. 腎保護を目的とした生活指導

#### ステートメント

1. 塩分制限が推奨される。
2. 低蛋白食の有効性に関しては十分なエビデンスはないが、少なくとも高蛋白食は推奨されない。
3. 蛋白異化を抑えるために十分なエネルギー摂取が推奨される。
4. 運動制限の有効性を支持する臨床的なエビデンスはない。
5. 血栓予防や長期的予後を考えた場合には、安静を強調するよりも適度な運動が推奨される。

#### 1) 食事療法

ネフローゼ症候群に対する食事療法に関しては、明確なエビデンスは存在しない。一般に、塩分制限は必須と考えられている。次に、尿蛋白減少効果があることから微小変化型ネフローゼ症候群を除いて蛋白制限も重要である。どちらも、RAS 阻害薬の効果を増強する意味でも有用性が期待される。さらに、低栄養を避けるために摂取エネルギー量についても留意すべきである。

塩分制限は浮腫を軽減するだけでなく、腎尿細管の負荷を軽減すること、RAS 阻害薬の効果を増強することなどから、腎保護作用が期待される。厳格な制限が望ましいが、わが国の場合 6g/日以下程度とするのが現実的である<sup>26)</sup>。蛋白摂取に関しては、かつては補充という意味で高蛋白食が推奨されたこともあったが、尿蛋白を増加させることと血清アルブミン値の上昇には結びつかず、反対に低蛋白食で蛋白尿減少と血清アルブミン値の上昇がみられたことから<sup>53)</sup>、現在では低蛋白食が有用であると考えられている。ネフローゼ症候群患者においては、0.8 g/kg 体重の蛋白制限と 35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取により窒素バランスが保たれる<sup>54)</sup>。長期予後のみ臨床研究はなく不明な点も多く、蛋白制限は推奨しないという意見もある<sup>55)</sup>。しかし、ここで制限の目安を示すことは有用と考える。従来の日本腎臓学会の「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」<sup>56)</sup>も考慮し、糖尿病や肥満がなければ微小変化型ネフローゼ症候群以外のネフローゼ症候群患者に関しては、

0.8 g/kg 体重の蛋白制限と 35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取を推奨する。微小変化型ネフローゼ症候群患者については、厳格な制限は不要であるが、1.0~1.1 g/kg 体重の蛋白制限と 35 kcal/kg 体重のエネルギー摂取を推奨する。

十分なエネルギー摂取は蛋白異化を抑制する意味で大変重要である。特に高齢者はもともと蛋白摂取が少ない人が多い。蛋白摂取制限によりエネルギー摂取が不足することは避ける必要がある。一方、ステロイド使用に伴う合併症で糖尿病が発症することもあり、食欲が促進される患者においては体重増加をきたさないよう適切なエネルギー制限が必要である。

#### 2) 運動・身体活動度

運動負荷が腎機能や尿蛋白に及ぼす短期的な影響に関しては、古くから多くの報告がある。運動行為は腎血漿流量 (RPF) と糸球体濾過量 (GFR) を低下させる。運動負荷は、濾過比 (FF) を 2 倍程度まで上昇させ、蛋白尿を増加させる<sup>57)</sup>。実際、ベッド上安静により、尿蛋白は減少する。日本腎臓学会の「腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン」では、病期ごとに推奨される運動制限が提示されている<sup>56)</sup>。ネフローゼ症候群の治療導入期には安静、治療後でもネフローゼ症候群状態が持続する場合には高度制限が必要とされている。運動が蛋白尿の増悪や腎機能低下をきたす可能性を懸念しての方策である。実際に、強度の運動負荷後に微小変化型ネフローゼ症候群が発症(再発)するケースも報告されている<sup>58)</sup>。一方で、運動時の一時的な変化がどの程度長期予後に関与するかは不明であり、運動制限の有効性を支持する臨床的なエビデンスはない。安静や高度運動制限により、筋力および運動能力が低下し結果的に QOL が悪化すること、特に高度ネフローゼ症候群においては深部静脈血栓症のリスクが増大することなど、腎臓以外への悪影響を十分検討する必要がある。特に高度ネフローゼ症候群においては深部静脈血栓症のリスクが増大することは大きな問題である。よって、入院中の治療導入期であっても、ベッド上での絶対安静は避けるべきである。長期的には、ステロイド使用に伴い骨塩減少、肥満、さらには心血管病のリスクが高まる。また、患者の ADL や QOL を改善するためにも運動耐容能を維持・増加させることは有用である。よって、安定した維持期の患者に対しては、運動制限を強調するよりも適度の運動を推奨する。具体的には、日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」において示される CKD 患者における指標に準じ、安定したネフローゼ患者に対しては軽度の運動 (5.0~6.0 METs 程度) を定期的に行うことを勧める<sup>26)</sup>。ただし、

適当な運動の程度は患者ごと、病態ごとに異なっていると思われるので、蛋白尿や腎機能の推移をみながら、それらが悪化しない範囲での運動を指導する。

#### 今後の研究課題

- 1) ネフローゼ症候群の患者に対するアルブミン製剤投与の有効性を検討する。
- 2) ネフローゼ症候群の患者に対する運動の有効性を検討する。

### IV. ネフローゼ症候群における基本的な副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の使用法

ネフローゼ症候群の治療薬は主にステロイドと免疫抑制薬であるが、その使用法は各施設、各治療者の経験に基づいていることが多い。ここでは、わが国でネフローゼ症候群に使用されている薬剤に関して記載し、海外でのエビデンスについても紹介した。このなかには保険適用外の薬剤も含まれるが、難治性ネフローゼ症候群の治療にあたっては、保険診療のために病状詳記などを記載することが重要である。

#### 1. 副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)

##### 【作用機序】

健常人の1日のステロイド産生量はコルチゾール約20mg(プレドニゾロン換算5mg)で、生体にストレスがかかるとコルチゾール240mg(プレドニゾロン換算60mg)まで増加する。ステロイドは、その受容体(glucocorticoid receptor: GR)と結合してAP-1やNF- $\kappa$ Bなどの転写因子の活性を調節し、さまざまなサイトカイン産生に影響を与える。その結果、単球・マクロファージ、Tリンパ球、B

リンパ球などの増殖や活性を抑え、免疫抑制作用を発揮する。また、免疫担当細胞からの炎症性メディエータ、サイトカイン、ケモカイン、接着分子の産生を修飾することで、炎症をコントロールしている<sup>59)</sup>。ステロイドの受容体は、正常のヒト糸球体の上皮細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞の核と細胞質に存在している<sup>60)</sup>。

##### 【有効性の報告】

一次性ネフローゼ症候群である微小変化型(MCNS)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)、膜性腎症(MN)、膜性増殖性糸球体腎炎、活動性の高いIgA腎症に用いられる。また、膠原病など全身疾患に関連した二次性ネフローゼ症候群も適応となる。

##### 【使用法】

ネフローゼ症候群の病状、患者の全身状態などを総合的に判断して、ステロイドの投与量が決められる。生理的なステロイド(コルチゾール)の分泌のピークは朝にあるため、ステロイドも朝を中心に投与される。

ステロイドの種類により生物学的活性は異なる(表4)。短時間型ステロイドは速効性があるが、電解質コルチコイド作用も強く、副作用のため長期使用に適さない。腎臓病に対しては、主に中間型のプレドニゾロン(prednisolone: PSL)が使用される。短期間に大量のステロイドを投与するパルス療法では、プレドニゾロンよりNa貯留作用が少ないメチルプレドニゾロンが用いられる。

ネフローゼ症候群の合併症で腸管浮腫による吸収不良が考えられる場合はステロイドの静注薬を考慮する。

#### 1) 経口投与

##### ①連日投与

一般的に、初期投与はプレドニゾロン30~60mg/日(0.5~1.0mg/kg/日)程度で開始し(最大60mg/日)、尿蛋白の反応をみながら4~8週間継続後、漸減する。漸減速度

表4 主な副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性

分類	主なステロイド薬	抗炎症力価	糖質代謝	電解質コルチコイド力価	血中半減期(分)
短時間型	コルチゾール	1	1	1	90
	コルチゾン	0.8	0.8	0.8	90
中間型	プレドニゾロン	4	4	0.8	200
	プレドニゾン	4	4	0.8	200
	メチルプレドニゾロン	5	5	0.5	200
	トリアムシノロン	5	5	0	200
長時間型	デキサメタゾン	25~30	25~30	0	300
	ベタメタゾン	25~30	25~30	0	300

(文献61より引用)

は症例によって調節するが、高用量投与時は速やかに(5~10 mg/2~4 週)、低用量になれば緩徐に(1~5 mg/3 カ月)行う。ステロイドの中止は寛解導入後1年以内にされることが多いが、1~2年少量継続した後に行う施設もある。

ステロイドを長期使用すると下垂体-副腎皮質系の機能抑制が起こるため、急激なステロイド減量は自己の副腎皮質機能の回復が追いつかず、離脱症候群を呈することがある。

## ②隔日投与

ステロイドを隔日に投与する方法で、連日投与より下垂体-副腎皮質系の機能抑制が少ないが、寛解到達時期や再発率に有意差はないとされる。

減量または中止後に再発再燃をみた場合は、通常は20~30 mg/日もしくは初期量に増量し、寛解再導入を目指す。

ステロイド使用中(プレドニゾロン15 mg/日以下)に、手術や出産などのストレスが加わる場合は、相対的副腎不全防止のために、当日から数日間10~15 mg/日の増量(ストレスドース)が行われることもある。

## 2) ステロイドパルス療法

通常量のステロイドで寛解導入が困難な症例では、大量のステロイドを短期間で点滴静注する方法(ステロイドパルス療法；以下パルス療法)が行われる。

具体的には、電解質コルチコイド作用の弱いメチルプレドニゾロン500~1,000 mg/日を2時間程度かけて点滴する。これを3日間使用するのが1クールとし、1~2週間ごとに1~3クール行う。大量点滴の間は、プレドニゾロン20~40 mg/日を経口投与する。

点滴後の血中ステロイド濃度は経口投与法の約100倍に上昇し、各細胞のGRとの結合はほぼ飽和状態となり、ステロイドの効果が強く発揮されると想定されている。しかし、パルス療法と経口投与法の比較で、パルス療法は成人の微小変化型ネフローゼ症候群において副作用が少ないという報告はあるが、寛解導入に対して、有意差は報告されていない<sup>62,63)</sup>。わが国で行われた微小変化型ネフローゼ症候群と膜性腎症に対する第Ⅲ相臨床試験において、パルス療法はプレドニゾロン30 mg/日の連日経口投与と同等の安全性を有したが、微小変化型ネフローゼ症候群では差を認めなかった<sup>63)</sup>。膜性腎症においては経口プレドニゾロンに比較して早期の治療効果を示した<sup>64)</sup>。しかし、用量反応性試験では1日投与量200 mg, 400 mg, 800 mgの3群間では有意な差を認めなかった<sup>65)</sup>。現在、膜性腎症の治療では、ステロイドパルス療法のような大量のステロイド投

表5 ステロイドと他の薬剤の相互作用

1. ステロイドの薬効を減弱させる薬物
バルビツール系薬剤, フェニトイン, カルバマゼピン, リファンピシン, エフェドリン, イミダゾール系抗真菌薬
2. ステロイドの薬効を増強させる薬物
経口避妊薬(エストロゲンを含む薬剤)
3. ステロイドにより効果が減弱する薬剤
経口糖尿病薬, 経口カルシウム薬
4. 同時投与により起こりやすい合併症と薬剤
重篤な感染症: 免疫抑制薬
低カリウム血症: サイアザイド系利尿薬, エタクリン酸, フロセミド, 甘草
消化性潰瘍: NSAIDs
弱毒ワクチンの全身感染症: 生ワクチン

(文献66より引用, 改変)

与への疑問は、多くの専門家の意見の一致をみるところであり、実際には行われていない。他のネフローゼ症候群においても有効性を明確に示した報告はなく、今後、臨床試験によるエビデンスを得る必要がある。

パルス療法施行時には感染症、大腿骨頭壊死、血栓形成促進、体液過剰に注意を要する。乏尿傾向の症例ではパルス療法により急激に尿量が減少することがある。

## 【薬物動態】

経口ステロイド薬は消化管で70~100%が吸収され、肝臓で代謝された後、腎臓から排泄される。よって、肝不全、腎不全ではステロイドの代謝排泄が阻害され、作用や毒性が増強される可能性がある。また、腸管浮腫が高度の場合、経口ステロイド薬の吸収が阻害され、ステロイドの反応性が低下することがある。

ステロイドは血中から、関節腔内、脳脊髄液に速やかに移行するが、乳汁中への移行はほとんどない<sup>66)</sup>。プレドニゾロン、ヒドロコルチゾンは胎盤で約90%が代謝されるため妊婦に比較的安全に使用できるが、メチルプレドニゾロンは約半分が胎盤を通過するとされる。

## 【他の薬物との相互作用】

ステロイドは多くの他の薬剤と相互作用をもつため注意が必要である(表5)。

## 【副作用】

ステロイドの副作用は多方面にわたり、増量時のみならず、減量時にも注意が必要である。主な副作用を表6に示す。ステロイド投与前には、消化管潰瘍病変、感染症、糖尿病、副腎皮質機能、眼科的検索などを行っておくことが望ましい。

投与中、常に注意が必要な副作用は感染症、消化性潰瘍

表 6 ステロイドの副作用

1. 副作用
軽症：痤瘡様発疹，多毛症，満月様顔貌，食欲亢進・体重増加，月経異常，皮下出血・紫斑，多尿，多汗，不眠，白血球増多，脱毛，浮腫，低カリウム血症
重症：感染症，消化性潰瘍，高血糖，精神症状，骨粗鬆症，血圧上昇，動脈硬化，血栓症，副腎不全，白内障，緑内障，無菌性骨壊死，筋力低下・筋萎縮
2. 離脱症候群
食思不振，発熱，頭痛，筋肉痛，関節痛，全身倦怠感，情動不安，下痢など

であり，投与早期でみられるのは，不眠，緑内障，精神症状，糖尿病，高血圧，痤瘡様発疹，満月様顔貌などで，後期にみられるのは白内障，骨壊死，骨粗鬆症などである。

#### 【副作用への対策<sup>67)</sup>】

##### ①易感染性

一般細菌感染のみならず，結核，ウイルス，真菌，原虫などの日和見感染のリスクが上昇する。特にプレドニゾロン 40 mg/日以上では嚴重な注意が必要である。感染症が発症した場合は，状態によってステロイドの減量を行う。γグロブリンが低下した患者ではγグロブリン製剤の投与を行うことがある。

##### ②骨粗鬆症

ステロイドによる腸管からの Ca 吸収低下，腎からの Ca 排泄低下による二次性副甲状腺機能亢進症，骨芽細胞の増殖・機能抑制，破骨細胞の機能亢進などにより，骨粗鬆症が発生しやすくなる。閉経後の女性では特に問題となる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」は，経口ステロイド（プレドニゾロン換算 5 mg/日以上）を 3 カ月以上使用する症例では，薬物療法（第一選択はビスホスホネート製剤，第二選択は活性型ビタミン D<sub>3</sub>製剤やビタミン K<sub>2</sub>製剤）を推奨している<sup>68)</sup>。

##### ③消化性潰瘍

ステロイドによる胃粘液・プロスタグランジン産生低下，肉芽形成不良により潰瘍が難治性となりやすい。ステロイド使用前に消化管スクリーニングを行い，予防にはプロトンポンプ阻害薬，H<sub>2</sub>受容体拮抗薬を用いる。投与中も便潜血などによる定期検査を行う。

##### ④血栓形成

ステロイドの使用はネフローゼ症候群の血栓形成のリスクを上昇させるため，抗凝固療法を併用することがある。必要があれば出血がないことを確認のうえ，ヘパリン静注，またはワルファリン内服（目標 PT-INR 2.0）を行う。

##### ⑤脂質異常症

ネフローゼ症候群による脂質異常症をステロイドは悪化させることがある。

##### ⑥ステロイド精神病

症状は不眠，不安，多弁，抑うつなどの軽症から，幻聴，幻視，錯乱，自殺企図などの重症まで幅広い。ステロイドの大量使用（特にプレドニゾロン換算 0.5 mg/kg/日以上）で発症しやすく，減量とともに症状は軽快消失する。ステロイド減量が困難な場合は，向精神薬を用いる。

##### ⑦ステロイド糖尿病

ステロイド投与中はインスリンの血糖低下作用が阻害されるため糖尿病となりやすく，隔日投与より連日投与での発症が多い。ステロイド糖尿病では空腹時血糖は正常で食後に高血糖になるため，食後の血糖測定が勧められる。

##### ⑧大腿骨頭壊死症

ステロイドによる血管内皮機能障害が発症機序の一つと考えられ，ステロイドパルス療法により起こりやすい。ステロイド大量投与から発症まで数カ月かかることが多く，パルス療法を受けたことのある症例で，急に股関節痛が生じた場合は本症を疑う。MRI による精査を行う。

##### ⑨B 型肝炎の再燃「*de novo* B 型肝炎」

ステロイドと免疫抑制薬の併用で B 型肝炎が再燃することが報告されている。B 型肝炎が明らかに持続感染している場合には，ステロイドに免疫抑制薬を加えるような強力な免疫抑制療法で致死的な劇症肝炎化する可能性があるため，行うべきではない。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，ウイルスが消失していることを確認してから行うべきである。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を推奨する<sup>69)</sup>。

## 2. 免疫抑制薬

免疫抑制薬がネフローゼ症候群の治療に用いられるのは，①ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群，②ステロイド依存性ネフローゼ症候群，③頻回再発型ネフローゼ症候群，④ステロイドの高用量使用による副作用のためステロイドが十分量使用できない，などの場合である。

ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は下記に分類される。わが国で原発性糸球体疾患に保険適用があるのは，シクロスポリンとミゾリピンのみである。海外では，シク

ロホスファミドが小児の微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)(米国)に、シクロスポリンがステロイド抵抗性またはステロイド依存性ネフローゼ症候群(英国)に保険適用をもつが、タクロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、クロラムブシル(日本未発売)など、他の免疫抑制薬の多くは原発性糸球体疾患に保険適用をもたない。

- 1) カルシニューリン阻害薬：シクロスポリン、タクロリムス
- 2) 代謝拮抗薬：アザチオプリン、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル
- 3) アルキル化薬：シクロホスファミド
- 4) 生物学的製剤：リツキシマブ

### 1) シクロスポリン(ciclosporin : CyA)

#### 【作用機序】

カルシニューリンはTリンパ球が刺激されて活性化される際に作用するCa<sup>2+</sup>-カルモジュリン依存性の脱リン酸化酵素で、活性化によりIL-2などのサイトカイン産生を誘導するが、CyAはカルシニューリンを阻害する薬剤である。ネフローゼ症候群では、これまで蛋白尿にかかわる糸球体上皮(足細胞)障害を誘発するT細胞の活性化をCyAが抑制すると考えられてきた。これに加えて、最近の研究では足細胞においてカルシニューリンが引き起こす脱リン酸化をCyAが直接阻止して、尿蛋白減少に導く可能性も示されている<sup>70,71)</sup>。

#### 【有効性の報告】

頻回再発型ネフローゼ症候群<sup>72,73)</sup>、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する分節性巣状糸球体硬化症<sup>12,73)</sup>、膜性腎症<sup>74,75)</sup>で有効性が示されている。

#### 【禁忌】

妊婦・授乳婦(腎移植においては妊婦でも使用されている)。

#### 【用法】

わが国では、ネフローゼ症候群の頻回再発型には1.5 mg/kg/日、ステロイド抵抗性には3 mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与する<sup>76)</sup>。必要有効最小量を6カ月投与し、有効な場合は1年は継続する。MCNSの頻回再発型では中止できない場合もあり、長期投与を余儀なくされることもある。また、止むを得ない場合にはステロイド抵抗性と同様3 mg/kg/日までの増量は可能と思われる。一般的にはステロイドに併用するが、糖尿病などでステロイドが使用できないときは単独投与されることもあり、単独投与では再発が多いとされている<sup>77)</sup>。最近、均一化されたマイク

ロエマルジョン製剤の実用化により血中濃度が安定したため、1日1回食前投与を推奨する報告も少なくない<sup>78~81)</sup>。その場合には、初期量を2 mg/kg/日からとし、後述のように血中濃度を測定して、増量が必要であれば3 mg/kg/日までの範囲で投与量を調節する。6カ月以上使用して効果がみられない場合は中止する。また、寛解導入後に副作用に備え減量を考慮するが、再発にも注意しなければならない。

#### 【薬物動態】

CyAの薬理効果と副作用である腎毒性は血中濃度に依存する。CyAは内服後胆汁に排泄され、脂溶性で胆汁酸の影響を受けやすい。このため、当初の剤型では血中濃度は不安定であり、有効血中濃度の目安として、服用前のいわゆるトラフ値(C<sub>0</sub>)が使用されてきた。これに対してその後実用化されたマイクロエマルジョン製剤では、食前に服用した場合には吸収は安定し、ほぼ均一なAUC<sub>0-4</sub>(area under the blood concentration curve)が得られるとともに、ピーク値(C<sub>max</sub>)となる服用後1~2時間の血中濃度(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)とAUC<sub>0-4</sub>が相関することも明らかになった<sup>77~80)</sup>。しかし、マイクロエマルジョン製剤でも消化管吸収に個人差があるため、症例ごとに血中濃度を測定し(therapeutic drug monitoring : TDM, 治療薬物モニタリング)、至適投与量を決める必要がある。一般に、AUC<sub>0-4</sub>を繰り返し測定することは困難なため、C<sub>2</sub>値の測定で十分であり、600~900 ng/mLが好ましい値と考えられる<sup>80)</sup>。これまで一般的に測定されてきたC<sub>0</sub>に関しては、最近の結果ではAUC<sub>0-4</sub>との相関は認められない<sup>81)</sup>。

なお、AUC<sub>0-4</sub>は簡易計算式  $AUC_{0-4} = 1/2 (C_0 - C_4) + C_1 + C_2 + C_3$  (ng/hr/mL)で算出できる。

#### 【血中濃度測定方法】

CyAの血中濃度は測定法により誤差が生じるので、留意する必要がある。CyAの薬理作用および毒性は未変化体であり、代謝物にはほとんど認められない。しかし、これまで国内で頻用されてきた測定法であるFPIA法は代謝物にまで交差反応性があり、実際の未変化体濃度より21~27%高い数値を示していた。最近、新しい測定法(RIA法、EMIT法、CEDIA法、ACMIA法)が普及し始めており、それぞれの交差反応性は+10%、+7%、+17%、-1%である。FPIA法から新しい測定法に変更すると、血中濃度が10~30%低くなるため注意が必要である<sup>82)</sup>。

#### 【他の薬物との相互作用】

CyAは多くの薬剤と相互作用がある(表7)。

#### 【副作用】

腎障害、高血圧、耐糖能障害、多毛、歯肉腫脹、神経障

表 7 シクロスポリンと他の薬剤の相互作用

## 【併用禁忌薬剤】

生ワクチン(乾燥弱毒生麻疹ワクチン, 乾燥弱毒生風疹ワクチン, 経口生ポリオワクチン, 乾燥 BCG など), タクロリムス(外用薬を除く), HMG-CoA 還元酵素阻害薬(ピタバスタチン, ロスバスタチン), エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン), レニン阻害薬(アリスキレン)

## 【注意を要する併用薬剤】

- ・シクロスポリン濃度を上昇させる薬剤  
アミオダロン, Ca 拮抗薬, 高用量副腎皮質ステロイド薬, エリスロマイシン, ノルフロキサシン, アゾール系抗真菌薬, 卵胞・黄体ホルモン薬, ダナゾール, アロプリノール, メトクロプラミド, グレープフルーツジュース
- ・シクロスポリン濃度を低下させる薬剤  
リファンピシン, チクロピジン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, プロブコール, テルピナフィン, セイヨウオトギリソウ
- ・腎障害の副作用を有する薬剤  
ガンシクロビル, アムホテリシン B, ゲンタマイシン, シプロフロキサシン, バンコマイシン, スルファメトキサゾール, ジクロフェナク, インドメタシン, ベザフィブラート, メルファラン(注射)

害, 振戦などがある。長期間(12~18 カ月)使用する場合は必要に応じて再腎生検で腎毒性を評価することが勧められている<sup>76)</sup>。

## 2) タクロリムス(tacrolimus : TAC)

TAC はネフローゼ症候群に対する保険適用はないが, ステロイド抵抗性のループス腎炎への適用がある。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈するループス腎炎では使用可能である。

## 【作用機序】

TAC はカルシニューリン阻害薬の一つで, CyA とほぼ同様の作用機序であるが, その作用は CyA の 30~100 倍強いとされる。

## 【有効性の報告】

治療抵抗性 MCNS や巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)に対して有効性が報告されている<sup>83)</sup>。

## 【禁忌】

妊婦・授乳婦。CyA, ボセンタン投与中の患者。妊娠中の TAC 投与が先天異常または流産の原因となっている可能性は低いとの報告もある<sup>84)</sup>。

## 【使用法】

ループス腎炎には 1.5~3 mg を 1 日 1 回夕食後に内服する。

## 【薬物動態】

血中半減期は 35 時間。TAC の血中濃度は内服 12~15 時間後に評価する。翌朝の血中濃度 10 ng/mL 以上で有害反応が増加する。通常 5 μg/mL 以下に保つようにする。

## 【他の薬物との相互作用】

CyA とほぼ同様である。併用禁忌薬は生ワクチン, CyA, ボセンタン, カリウム保持性利尿薬である。

## 【副作用】

腎障害, 高カリウム血症, 耐糖能障害, 心不全, 不整脈などがある。

## 3) アザチオプリン(azathioprine : AZP)

## 【作用機序】

AZP は生体内で 6-メルカプトプリンに代謝され, プリンヌクレオチド合成を阻害し細胞内グアニジン 3 リン酸(GTP)を枯渇させる。これによりリンパ球の活性化や増殖を抑制し, サイトカインや抗体の産生を抑制する。

## 【有効性の報告】

免疫抑制作用は弱い副作用も軽度であるため, シクロホスファミドの後療法などで, 寛解維持薬として使用される<sup>85)</sup>。

## 【禁忌】

妊婦・授乳婦, 白血球数 3,000/mm<sup>3</sup>以下の患者

## 【使用法】

わが国ではステロイドとともに 50~150 mg/日(分 1~2)で使用される。長期間(1~2 年)投与も可能である。

## 【薬物動態】

血中濃度のピークは内服後 2 時間で, 半減期は約 5 時間。主に腎排泄である。

## 【他の薬物との相互作用】

併用禁忌は生ワクチン。アロプリノール, カプトプリル, ペニシラミン, メサラジン, サラゾスルファピリジンとの併用で骨髄抑制が増強する。ワルファリンや不活化ワクチンの作用が減弱することがある。

## 【副作用】

骨髄抑制, 肝障害, 間質性肺炎, 悪性リンパ腫, 膵炎, 消化器症状, 感染症, 催奇形性などがあるが, 重篤な状態になることは少ない。

## 4) ミゾリビン(mizoribine : MZR)

## 【作用機序】

わが国で開発されたプリン代謝拮抗薬。生体内でミゾリビン-5'リン酸に代謝され, *de novo* 系の律速酵素 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) を阻害し, 活性化 T リンパ球, B リンパ球の増殖・機能を抑制する。

## 【有効性の報告】

FSGS<sup>86)</sup>, MCNS, MN などへの効果が症例報告されている。わが国での原発性ネフローゼ症候群に関する市販後調査でも MZR 併用有効例がみられたが<sup>87)</sup>, 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の成績でも, 膜性腎症においてそれを裏付ける結果が得られた<sup>88)</sup>。

## 【禁忌】

催奇形性があり, 授乳の安全性は確立されていないため, 妊婦, 授乳中の女性には禁忌である。

## 【用法】

MZR 1 回 50 mg を 1 日 3 回, 数カ月経口投与するが, 副作用がない場合 2 年程度の長期投与も可能である<sup>81)</sup>。MZR が効果を発現するには 1.1 μg/mL 以上の血中濃度が必要と考えられる。しかし, 1 回 50 mg を 1 日 3 回投与では有効濃度に達しない可能性があり<sup>88)</sup>, 100~150 mg 1 日 1 回投与, 100 mg 1 日 2 回投与, パルス療法(250~500 mg を週 2 回)<sup>86)</sup>なども試みられている。腎排泄性のため, 腎機能の程度により減量する。

## 【薬物動態】

血中濃度のピークは内服 2 時間後, 半減期は約 2.2 時間, 腎排泄は約 80 %

## 【他の薬物との相互作用】

併用禁忌は生ワクチン

## 【副作用】

高尿酸血症, 胃腸障害, 肝機能障害, 血小板減少, 脱毛などがあるが, 腎障害や骨髄抑制の頻度は低い。性腺への影響は不明で, 催腫瘍性は報告されていない。

## 5) ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil : MMF)

## 【作用機序】

本薬剤はプロドラッグであり, 体内でミコフェノール酸に代謝された後, MZR とは異なる機序で *de novo* 系の律速酵素 IMPDH を阻害し, 活性化 T リンパ球, B リンパ球の増殖・機能を抑制する。

## 【有効性の報告】

欧米では, ループス腎炎や抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の寛解導入, 維持に有効とされている。また, MN<sup>89)</sup>, MCNS, FSGS<sup>90)</sup>での有効性も単発的に報告されているが, 基本的に CyA やシクロホスファミドが継続できない例に使用されることが多い。

## 【禁忌】

催奇形性や母乳中への移行があるため, 妊婦や授乳中の

女性への投与は禁忌である。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する。

## 【用法】

欧米では 0.5~2 g/日を数カ月間使用されるが, わが国での腎疾患に対する投与法は確立されていない。MMF の薬物動態は個体間変動が大きいいため, 血中濃度を測定し AUC による投与量の調節が望ましい。

## 【薬物動態】

血中濃度のピークは内服後 1~2 時間。90 %が腎排泄性であるため, 腎機能低下時は減量が必要である。

## 【他の薬物との相互作用】

①併用禁忌薬(生ワクチン), ②MMF の血中濃度を上昇させる薬剤(アシクロビル, ガンシクロビルなど), ③MMF の血中濃度を低下させる薬剤(CyA, コレスチラミン, Mg および Al 含有制酸剤, セベラマー, シプロフロキサシン, リファンピシンなど), ④併用薬の効果を減弱させる(不活化ワクチン)ため注意が必要である。

## 【副作用】

消化器症状(下痢, 嘔気, 腹痛), 汎血球減少, 感染症, 不妊, 悪性腫瘍などがある。

## 6) シクロホスファミド(cyclophosphamide : CPA)

## 【作用機序】

CPA はアルキル化作用により DNA を架橋し, その合成を阻害することで細胞増殖を抑制する。悪性腫瘍治療薬として使用が始まったが, リンパ球, 特に B リンパ球の DNA 合成も阻害し, 細胞性・液性免疫ともに強力に抑制することから, 腎疾患の治療にも使用されている。

## 【有効性の報告】

活動性の高いループス腎炎, ANCA 関連血管炎, 膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。欧米では, CPA は MN に有効とされているが<sup>91)</sup>, 難治性ネフローゼ症候群に関するわが国での多施設共同後ろ向き研究では, ステロイド単独治療を上回る成績は得られていない<sup>8)</sup>。厚生労働省進行性腎障害研究班では ANCA 関連腎炎で一定の条件下で使用が推奨されている。

## 【禁忌】

催奇形性, 乳汁中への移行があるため, 妊婦, 授乳中の女性には禁忌である。男性での催奇形性は報告されていない。

## 【用法】

経口: 欧米では 2.5~3.0 mg/kg/日を 8 週間使用するが, わが国では 50~100 mg/日で 8~12 週間投与することが多

い<sup>7)</sup>。

点滴静注(IVCY)：経口法とほぼ同等の効果で、副作用はIVCYのほうが少ないとされる<sup>92)</sup>。わが国ではCPA 500 mg または 500 mg/m<sup>2</sup>を月 1～2 回、1 時間以上かけて点滴静注する。

#### 【薬物動態】

血中濃度のピークは内服後 1～3 時間で、半減期は約 6 時間。腎排泄性であるため、腎機能低下例では減量する必要がある。

#### 【他の薬物との相互作用】

CPA は肝臓のチトクローム P-450(CYP)で代謝され活性化型となるため、CYP の酵素誘導を起こす薬剤(バルビツール、アルコール、フェニトイン、リファンピシン)では薬理作用や毒性が高まる可能性がある。また、アロプリノールとの併用で骨髄抑制が増強する。

#### 【副作用】

骨髄抑制による白血球減少、性腺機能障害、悪性腫瘍の発現率が用量依存性に上昇するため、投与総量を 10 g 以内にすることが望ましい。

投与後 2～3 週で出現しやすい白血球減少(白血球数 3,500/mm<sup>3</sup>, 好中球 1,500/mm<sup>3</sup>以下)では日和見感染の危険性が増加するため減量を検討する。

血清コリンエステラーゼ値の低下は無顆粒球症などの CPA の重篤な副作用と関連しており、200 U/L 以下にならないように注意する<sup>93)</sup>。

CPA の代謝産物であるアクロレインは出血性膀胱炎、膀胱癌の原因となり<sup>94,95)</sup>、経口投与では連日曝露のため危険性がさらに高くなる。予防法として、経口法では朝に服用し日中水分を十分とり、就寝前は排尿して膀胱を空にする、IVCY 法では補液を十分し尿量を確保することが行われる。アクロレインと結合し無毒化するメスナ<sup>96,97)</sup>やビタミン C の併用も有効とされる。

#### 7) リツキシマブ(rituximab)

#### 【作用機序】

ほぼすべての B リンパ球にヒト CD20 抗原は発現しており、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブは特異的に B リンパ球に結合し、その増殖と機能を阻害する。

#### 【有効性の報告】

原発性ネフローゼ症候群に関してはまだ十分な知見が得られていない。主に小児の難治性ネフローゼ症候群への有効性が報告されている<sup>98)</sup>。

#### 【使用法】

小児には 375 mg/m<sup>2</sup>/回(最大 500 mg/回)4 回投与(週 1 回)で使用されるが、成人には、わが国では 500 mg/回を 1 回<sup>99)</sup>、海外では 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与が有効との症例報告がある<sup>100)</sup>。1 回投与方法では効果が弱いとされるが、投与量や投与方法についてはまだ確立されていない。

#### 【薬物動態】

半減期は約 400 時間。本薬剤はマウスとヒトのキメラ抗体のため、治療経過中に自己抗体が産生される可能性がある。

#### 【副作用】

アナフィラキシー症状、汎血球減少、多発性白質脳症、B 型肝炎キャリアからの再燃などが報告されている。

#### 今後の研究課題

ステロイド、免疫抑制薬はネフローゼ症候群の基本的な薬剤として使用されているが、以下の点についてさらに検討が必要と思われる。

- 1) ステロイド投与法の違い(経口連日、経口隔日、静注、パルス療法)による効果、副作用の比較
- 2) 各種免疫抑制薬間での効果、副作用の比較
- 3) 薬剤抵抗性の機序
- 4) 薬剤有効性の投与前予測指標の確立

## V. ネフローゼ症候群の合併症と対策

### 1. ネフローゼ症候群における心血管疾患対策

#### ステートメント

1. ネフローゼ症候群は、心血管イベント発症の高リスク群として、特に高齢者には予防対策(血圧管理、循環器スクリーニング、適正な薬物治療)が推奨される。
2. 脂質代謝異常が持続すれば、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)やエゼチミブを投与することが推奨されるが、横紋筋融解症の発症やシクロスポリンとの併用療法には細心の注意を払う。

近年、CKD の概念が提唱され、CKD は心血管疾患と密接な関係にあることが知られるようになってきた<sup>101)</sup>。心血管死亡イベントの発症は尿蛋白排泄量に比例する。ネフローゼ症候群における心血管障害に関しては、高コレステロール血症と低アルブミン血症に伴う有効循環血漿量の低

下による血液の濃縮に加えて、線溶に関係する蛋白の尿中への喪失から血栓形成リスクが高まることが知られている。

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。142 例のネフローゼ症候群患者における後ろ向き研究では、心筋梗塞の発症が対照患者群に比して 5.5 倍に増加し、また死亡リスクも 2.8 倍に増加した<sup>102)</sup>。しかし、心血管イベントの増加をエンドポイントに設定した前向き研究はいまだ報告されていない。

ネフローゼ症候群に起因する脂質異常症に対する前向き介入研究では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)による薬物介入の結果は、生存率には有意差を認めないものの、腎機能の進行を抑制することが報告されている<sup>103~106)</sup>。膜性腎症では小規模ながら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もある<sup>107)</sup>。さらに、ネフローゼ症候群にスタチンを投与するとコレステロール値とは無関係に内皮障害の改善効果が報告されていることより、スタチンには潜在的な有効性が推察されている<sup>108)</sup>。しかしながら、シクロスポリンを使用する場合には、ロスバスタチン、ピタバスタチンが併用禁忌となっているので注意を要する。

2010 年のアメリカ腎臓学会で SHARP study の結果が報告され、シンバスタチンとエゼチミブを投与された CKD 患者が有意に心血管イベントが抑制されたことが示されている。LDL コレステロールがスタチンで十分低下しない場合、エゼチミブの追加投与が心血管保護作用を示す可能性がある。

## 2. ネフローゼ症候群における感染症対策

### ステートメント

1. ネフローゼ症候群では、IgG や補体成分の低下がみられ、潜在的に液性免疫低下が存在することに加え、T 細胞系の免疫抑制もみられるなど、感染症の発症リスクが高い。
2. ネフローゼ症候群の患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。
3. 1 日 20 mg 以上のプレドニゾロンや免疫抑制薬を長期間にわたり使用する場合には、顕著な細胞性免疫低下が生じるため、ニューモシスチス肺炎に対する予防的投薬を考慮する。
4. 適宜、日和見感染症のモニタリングを行いながら、臨床症候に留意して早期診断に基づく迅速な治療

が必要である。

5. 診療にかかわる医療従事者は、「手洗い」など感染対策を遵守し感染予防に努めるとともに、感染予防についての患者教育を行うことが重要である。

一般にネフローゼ症候群では、疾患による糸球体基底膜の障害の程度に依存する蛋白分画の喪失があり、免疫グロブリンや補体成分の低下がみられるため、液性免疫低下が潜在的に存在する。日本人の原発性ネフローゼ症候群患者 86 例を対象に血中の免疫グロブリン濃度との関連を調べた Ogi らの報告によると、血中の IgG レベルが 600 mg/dL 以上と以下の患者群で感染リスクを比較したところ、IgG が低下すれば感染症を起こすリスクが 6.74 倍高く、IgG の低下が感染症のリスクにつながることを示されている<sup>109)</sup>。これら液性免疫低下に加え、T 細胞系の免疫抑制などによる細胞性免疫低下もみられ<sup>110)</sup>、さらに易感染性が助長され、ネフローゼ症候群自体が感染症発症のリスク因子となることが知られている。また、基本的治療薬として副腎ステロイド薬と免疫抑制薬が投与されている患者では、顕著な細胞性免疫低下がみられるため、感染症の発症リスクはきわめて高くなる。一方で、ランダム化した対象を設定した臨床研究がないために、感染症の発生頻度については明らかにされていない。わが国におけるアンケート調査をまとめた前回の難治性ネフローゼ症候群の治療指針では、明らかな感染死は意外に少なく、膜性腎症 1,008 例中 9 例(0.9%)、巣状分節性糸球体硬化症 278 例中 3 例(0.7%)が感染死と報告されており、そのほとんどは肺炎である<sup>7)</sup>。しかしながら、この調査では死亡に至らない感染症の合併頻度に関しては明らかにされていない。

液性免疫低下による感染症対策として、Ogi らは IgG 600 mg/dL 未満の患者に 10~15 g の  $\gamma$  グロブリンを 4 週ごとに静注することにより、感染症のリスクを低下せしめたことを報告している<sup>109)</sup>。しかし、この  $\gamma$  グロブリン投与による感染症予防効果については、費用対効果の問題もありランダム化比較試験による詳細な検討が必要であると考えられる。また、液性免疫低下例において感染リスクが高まる重要な病原体として肺炎球菌があげられる<sup>111)</sup>。そのため、ネフローゼ症候群患者に対しては肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されている<sup>111,112)</sup>。

ネフローゼ症候群のみならず膠原病、移植などさまざまな基礎疾患の治療において、中等量以上のステロイドやシクロスポリン、アザチオプリンを使用すると、高率にニューモシスチス肺炎が合併することが報告されている<sup>113~117)</sup>。

非 HIV 感染症でのメタ解析の結果では、ニューモシスチス肺炎の致死率は 34~49% と非常に高い<sup>113)</sup>。そのため、1 日 20 mg 以上のプレドニゾロンや免疫抑制薬を長期間にわたり投与する症例では、ニューモシスチス肺炎に対して ST 合剤などによる予防的投薬が推奨されている<sup>118~120)</sup>。しかしながら、多くの調査では直接ネフローゼ症候群を対象に調査していないため、ネフローゼ症候群の患者においてニューモシスチス肺炎に対する予防的投与を行うべきか否かは検討の余地が残る。

細胞性免疫低下症例は結核症の高リスク患者でもある。日本結核病学会は「結核診療ガイドライン」のなかで、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者のうち、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(単なる胸膜癒着像や石灰化のみの者も含む)がある者については、イソニアジド 300 mg により潜在性結核症として 6 カ月間の治療を行うことを提唱している<sup>121)</sup>。また、潜在性結核症治療を行う場合には、その治療終了後にステロイドや免疫抑制薬の投与を開始することが望ましいが、状況によっては潜在性結核症治療と並行して行うことも止むを得ないと考えられる。したがって、現在ツベルクリン反応検査に代わり用いられるクオンティフェロン検査が陽性となった場合や、胸部 X 線上異常を認める場合には、呼吸器専門医に意見を求めるなど治療の要否やタイミングについて注意深く検討する必要がある。

免疫抑制状態でしばしば肝障害や重症肺炎を起こすサイトメガロウイルス(CMV)感染症に関しては、近年 CMV アンチゲネミア法が汎用され、迅速な診断ができるようになってきた。免疫抑制状態の症例においては、臨床症状を慎重に観察し、CMV 感染症の疑いがある場合には、アンチゲネミアなどの検査所見や画像所見、必要に応じて生検による病理所見などを参考にして、ガンシクロビルなどにより速やかに治療を行うことが必要である。移植領域では、アンチゲネミア法によってモニタリングして、確定診断前に早期治療を行う preemptive therapy も行われるが、他の細胞性免疫低下症例においては、治療開始および中止基準、さらにはモニタリング間隔などについて定まった基準がない。今後、費用対効果の点などを含め、更なる検討が必要であろう。なお、CMV に対するガンシクロビルの予防的投与は、移植領域においては推奨されている疾患もあるが、ネフローゼ症候群患者での推奨はない<sup>120)</sup>。

以上のことを鑑みて、難治性ネフローゼ症候群、特にステロイドや免疫抑制薬を投与している症例は、顕著な免疫

低下があるので、臨床症状(発熱、全身倦怠感、咳嗽など)のきめ細かな観察と、日和見病原体に対する適切な検査を行い、病状に応じ速やかな感染症治療を行うことが必要である。

また、診療にかかわる医療従事者が、「手洗い」などのスタンダード・プリコーションを遵守し、感染対策チームなどとも連携して感染対策に努めることはもちろんのこと、患者に対する感染予防についての教育も重要となる。

### 今後の研究課題

- 1) ネフローゼ症候群患者の感染症死亡の発症率を検討する。

### 3. ネフローゼ症候群における血栓症対策

#### ステートメント

1. ネフローゼ症候群では発症から 6 カ月以内に静脈血栓形成のリスクが高く、血清アルブミン値が 2.0 g/dL 未満になればさらに血栓形成のリスクが高まる。
2. ネフローゼ症候群に伴う血栓形成のリスクと抗凝固療法に伴う出血の危険性について、各患者について十分な評価を行う。
3. 過去に静脈血栓症の既往があれば、ワルファリンによる予防的抗凝固療法を考慮する。
4. 静脈血栓症由来の肺塞栓症が発症すれば、直ちにヘパリンを投与し APTT を 2.0~2.5 倍に延長させ、血栓の状況を確認しながらワルファリン内服に移行し、PT-INR を 2.0(1.5~2.5)とするように抗凝固療法を行う。

ネフローゼ症候群では、動脈系および静脈系のいずれにも血栓症が合併しやすいことが知られている。深部静脈血栓症(deep venous thrombosis : DVT)である腎静脈血栓症(renal vein thrombosis : RVT)や肺動脈塞栓症(pulmonary embolism : PE)は重篤であり、致死性のことも多い。ネフローゼ症候群に伴う RVT の発症頻度に関しては、報告によって 5~62% と大きく開きがあるが、全体として約 35% と報告されている<sup>122)</sup>。加えて、RVT のみならず静脈系血栓症は全体として 8.5~44% に認められ、RVT のある患者は慢性、急性にかかわらず PE の頻度が高いことも報告されている<sup>123)</sup>。また、重症ネフローゼ症候群で換気能力が低下した 89 症例の調査では、PE の発症頻度は 32% と高率であることが報告されている<sup>124)</sup>。

ネフローゼ症候群の起因となる疾患によって RVT 発症頻度は異なり、高頻度に認められるのは膜性腎症(37%)、膜性増殖性糸球体腎炎(26%)、微小変化型ネフローゼ症候群(25%)である<sup>125)</sup>。1979~2001年のすべてのランダム化された治療研究調査によって、膜性腎症では静脈系血栓症を起因とする PE が 500 例に 1 例発症することが報告された<sup>125)</sup>。また、米国における 1979~2005 年の調査で、ネフローゼ症候群全体の 1.5% に DVT が存在し、0.5% の患者に PE が生じると報告されている<sup>126)</sup>。さらに観察期間を延長して 10 年間フォローした 1995~2004 年のデータによると、一般対象と比較して臨床的静脈血栓性 PE の発症危険度は、年当たり非ネフローゼ症候群に比して 8 倍のリスクがあり、特にネフローゼ症候群の発症から最初の 6 カ月では相対危険度として 140 倍(年間 9.85%)になる。

一方、ネフローゼ症候群に合併する動脈血栓症に関しては、その相対リスクは 1~5.5% と静脈血栓に比較して低い<sup>102,127,128)</sup>。発症時期は静脈系血栓症と同様に、ネフローゼ症候群発症から 6 カ月以内に発症しやすい<sup>127)</sup>。性別、年齢、糖尿病、高血圧、喫煙、過去の動脈疾患の既往、糸球体濾過量の低下など動脈硬化に対する古典的な危険因子は動脈系血栓症の危険因子でもあり、ネフローゼ症候群においてもそのまま適応される。

すべてのネフローゼ症候群の患者に対して抗凝固療法をする必要はないが、血清アルブミン値が常に 2.5 g/dL 以下の難治性ネフローゼ症候群では予防的治療を考慮することが必要である。特に、RVT や DVT の既往があるケースではワルファリンによる抗凝固療法が出血のリスクを超えて有用である<sup>123)</sup>。4 年間の観察研究のメタ解析でも、予防的抗凝固療法により回避された致死性 PE 発症数は、致死性出血性合併症の発生数の約 2 倍と推定されており、相対的にワルファリンによる予防的抗凝固療法は有用であると結論されている<sup>129)</sup>。さらに、血清アルブミン値が 2.0 g/dL 未満の重症になれば、過凝固による血栓形成のリスクが急激に高まるため、ヘパリンにて活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を 2 倍以上、もしくはワルファリンにて PT-INR(プロトロンビン時間の国際標準比)が 2.0(1.5~2.5)になるような予防的抗凝固療法を考慮する<sup>130)</sup>。しかしながら、抗凝固療法の開始に関しては低アルブミン血症や尿蛋白排泄量で明確に規定できるものではなく、血栓症の家族歴や既往歴などを参考に検査データを総合的に判断して行うべきものであり、無症候性静脈血栓症の積極的な画像スクリーニング検査(CT や MRA)に対しても否定的な意見もある<sup>125)</sup>。さらに、低用量ワルファリンを用いて PT-INR

を 1.3~1.5 程度にコントロールした場合でも、血栓形成に対する予防効果が期待できるとする考えもある<sup>131)</sup>。

DVT の予防・治療に対して肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドラインが公示されている<sup>132)</sup>。内科疾患であるネフローゼ症候群の基本リスクは中程度リスクに分類され、さらに感染症や心筋梗塞などの急性リスクが加わり高リスクとなった場合に、抗凝固療法が強く推奨されている。しかしながら、出血のリスクが高い場合には弾性ストッキングなどの理学的予防法のみでの予防も考慮される。本来、このガイドラインは手術や外傷などの離床が不可能な患者に対する一次予防ガイドラインであり、必ずしも難治性ネフローゼ症候群に直接的にあてはまるものではない。さらに、安定した状態のネフローゼ症候群は低リスクであり、極端な安静療法よりも早期離床と適度な運動を行うことが DVT の予防になる。DVT の一次予防法に関して、いずれの治療を施行する場合でも、ネフローゼ症候群に伴う血栓形成のリスクと予防法自体による合併症リスクを十分に説明し、特に強力に抗凝固療法を行う場合は、出血の危険性を含めた十分なインフォームド・コンセントを得る必要がある<sup>132)</sup>。

腎生検終了後、どの段階で抗凝固療法を開始すべきかについては、いまだ一定の見解はない。静脈血栓形成のリスクが高い症例に対しては、腎生検の約 1 週間後から抗凝固療法の開始が可能と考えられる。なお、ワルファリン投与はネフローゼ症候群による低アルブミン血症やビタミン K 依存性凝固因子の喪失状態では、その薬物投与量と治療効果が必ずしも一致しないことが知られており<sup>133)</sup>、さらに、ワルファリン単独使用では内服開始から効果の発現までに少なくとも 3~5 日間を要するため、早急な効果を期待する状況では初期にヘパリンの併用が望ましい<sup>133)</sup>。また、多剤併用による薬剤相互作用によってワルファリンの効果は変動しやすいので適宜 PT-INR をモニタリングし、出血に対する注意深い観察が重要である<sup>134)</sup>。

仮にネフローゼ症候群治療中に DVT 由来の PE が急性発症すれば、致死的な状況であると判断し、直ちに非分画ヘパリンを経静脈的に投与し、速やかに APTT を 2.0~2.5 倍に延長させ、画像診断で血栓の状況を確認しながら徐々にワルファリンへ移行すべきである<sup>130,132)</sup>。なお、腎機能が低下しているネフローゼ症候群(eGFR<30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)の患者では、低分子ヘパリンの使用が推奨されている<sup>135)</sup>。

## 今後の研究課題

- 1) 難治性ネフローゼ症候群に対する抗凝固療法の有効性を検証する。

## 4. ネフローゼ症候群における悪性腫瘍

### ステートメント

1. 成人のネフローゼ症候群では悪性腫瘍の合併率が高いことが知られ、特にわが国では消化器系悪性腫瘍の頻度が高い。
2. ネフローゼ症候群(特に膜性腎症)を診断した場合には、悪性腫瘍合併の可能性も考慮すべきである。
3. 生命予後から考えて悪性腫瘍の治療を優先すべきであるが、外科的切除を含む抗癌治療によってもネフローゼ症候群は寛解しない症例も多い。
4. 免疫抑制療法に伴う発癌リスクについて、十分な注意を払う。

### 1) ネフローゼ症候群の原因としての悪性腫瘍

古くからネフローゼ症候群において悪性腫瘍の合併が指摘されており、成人ネフローゼ症候群の101例中11例(11%)が悪性腫瘍を合併し、同年齢層の健康人の悪性腫瘍発症率に比して約10倍であると報告されている<sup>136)</sup>。特に、続発性膜性腎症の原因として感染症や膠原病と並んで悪性腫瘍はよく知られているが、その合併頻度は調査時期や研究対象によって異なり5~11%と報告されている<sup>137,138)</sup>。悪性腫瘍とネフローゼ症候群の合併において、その発症時期は重要である。ネフローゼ症候群が腫瘍発見に先行するケースが約40%、ほぼ同時に発見されるケースが約40%、そして腫瘍発見が先行するケースは約20%と報告されており、いずれにせよその時間差(タイムラグ)は1年未満とされている<sup>139)</sup>。逆に、1年以上のブランクで各々が出現した場合は、個別の疾患として扱われることが多い。

従来から、膜性腎症と悪性腫瘍の関連は強く示唆されてきたが<sup>140)</sup>、本邦の主要医療機関にアンケート形式で調査した前回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<sup>7)</sup>。さらに、膜性腎症の経過観察中における悪性腫瘍の併発は3.4%であり、一次性ネフローゼ症候群に関して言えば、悪性腫瘍と膜性腎症が関連する可能性は意外に低いと推定される。近年、中国における20年間の膜性腎症の調査が報告されたが、腎生検で確認した膜性腎症390例中124例(31.8%)が一次性であり、残りの266例(68.2%)は二次性膜性腎症で

あった<sup>141)</sup>。そして、二次性膜性腎症の原因は、自己免疫疾患(73%)とB型肝炎ウイルスを中心とする感染症(18%)で90%以上を占めており、腫瘍に起因する二次性膜性腎症は4.5%であったと報告されている<sup>142)</sup>。この中国での調査より、腎生検で診断された膜性腎症の約3%が悪性腫瘍と関連していると推定される。これらの報告より、わが国を含めて、アジア人では腫瘍に起因する二次性(続発性)膜性腎症の発症率は従来の欧米からの報告<sup>136~138,140)</sup>よりも低いと考えられる。

合併する悪性腫瘍に関しては、固形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<sup>7)</sup>。これらの腫瘍と関連する免疫異常がネフローゼ症候群の発症原因になっていることが推測されるが、膜性腎症に合併する消化器系悪性腫瘍を外科的治療によって摘出しても、尿蛋白の完全寛解率は50%未満である<sup>142)</sup>。

一方非固形癌に関しては、リンパ腫に伴う微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)が古くから知られているが、ホジキンリンパ腫の大規模調査では、MCNSの合併頻度は0.4%と報告されており、ホジキンリンパ腫からみた場合、ネフローゼ症候群の発症頻度はそれほど高いものではない<sup>143)</sup>。同様に非ホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病の糸球体障害を合併する頻度も非常に低く、むしろ腎臓への腫瘍細胞の直接浸潤や尿路閉塞、抗癌剤の薬剤性腎障害の発症頻度のほうがはるかに高いと報告されている<sup>144)</sup>。

ネフローゼ症候群に合併する悪性腫瘍の治療は、低アルブミン血症の存在や腎機能低下の懸念のため手術適応の判断や化学療法を選択に苦慮するが、一般的には生命予後に直結する悪性腫瘍の治療を優先すべきである。

### 2) ネフローゼ症候群の治療の副作用としての悪性腫瘍

ネフローゼ症候群の治療上重要な問題点は、ステロイド治療や免疫抑制療法が悪性腫瘍の悪化因子としてリスクを増大させることである。免疫抑制による腫瘍免疫の低下に加え、難治性ネフローゼ症候群で治療に用いられるシクロホスファミドは、尿中代謝物アクロレイン(acrolein)が尿路系への毒性を有しており、膀胱障害(出血性膀胱炎)や発癌作用(特に膀胱癌)を有していることが知られている<sup>94,95)</sup>。Wegener肉芽腫症における調査報告ではあるが、特にシクロホスファミドの累積投与量が多い群で、膀胱癌の発症リスクは8倍に上昇しており、さらにシクロホスファミド投与が10gずつ増加するごとに発癌リスクが2倍になる<sup>145)</sup>。わが国におけるネフローゼ症候群に対する治療とし

てはステロイド治療が優先されており、免疫抑制薬の使用頻度・量は欧米に比べて比較的少ないと推測されるが、免疫抑制療法に伴う発癌リスクについては十分な注意を払っていく必要がある<sup>146)</sup>。

近年、シクロホスファミドによる副作用による出血性膀胱炎や続発する膀胱癌に対する予防薬としてメスナ(2-mercaptoethane sodium sulfonate)が、厚生労働省から認可・承認され、現在、保険適用下でも使えるようになった。シクロホスファミドの尿中代謝物アクロレインは膀胱粘膜と接触して膀胱障害(出血性膀胱炎)を誘発させるが、メスナはアクロレインの二重結合に無障害性付加体を形成し、膀胱障害を抑制することが知られている<sup>96)</sup>。この反応は血行を介する全身性の毒性ではなく、あくまで尿中代謝物による局所障害である<sup>95)</sup>。そこで、シクロホスファミド投与時には大量の水分摂取を推奨し、さらに大量のシクロホスファミドを投与する間欠静注療法に際しては、予防薬として等量のメスナを経静脈的に投与する<sup>96,97)</sup>。

### 3) 膜性腎症の原因抗体のIgG サブクラス

膜性腎症では基底膜の上皮下に免疫複合体を形成するが、原発性では糸球体へ沈着する免疫グロブリンはIgG<sub>4</sub>が主体である<sup>147~150)</sup>。一方、腫瘍に起因する膜性腎症で免疫複合体を形成するIgG抗体がIgG<sub>1</sub>とIgG<sub>2</sub>が主体であることが報告されている<sup>151)</sup>。このような原発性と続発性膜性腎症を鑑別する方法について今後検討が必要である。

### 今後の研究課題

- 1) 膜性腎症の原因として悪性腫瘍を鑑別する方法を開発する。

## 5. ネフローゼ症候群における急性腎不全対策

### ステートメント

1. ネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症による有効循環血漿量の低下が急性腎前性腎不全を引き起こすことがあるので、適切な輸液・循環管理は重要である。
2. 感染症(特に敗血症)や腎静脈血栓症に付随する急性腎不全では、速やかに原因を除去する治療が推奨される。
3. RAS系阻害薬は、急性腎不全が発症した際には一旦中止することが望ましい。
4. ネフローゼ症候群に合併する重症の急性腎不全では、積極的に血液透析も考慮する。

一般にネフローゼ症候群そのものに急性腎不全の合併頻度は非常に低く、稀な合併症と言える。これまでに、ネフローゼ症候群の原因疾患別に急性腎不全の発症頻度を厳格に調査した報告はなく、微小変化型ネフローゼ症候群に急性腎不全が発症したという症例報告が多数を占めている<sup>152)</sup>。

急性腎不全はいくつかの因子が複合的に関連して引き起こされていることが多い<sup>153)</sup>。そのなかでも低アルブミン血症に伴う有効循環血漿量(血管内血漿容量)の低下は、急性腎前性腎不全の誘因であり、蛋白尿が多い症例ほど急性腎不全の合併が多く、さらに高齢者は潜在的な急性腎不全のハイリスク群である<sup>154)</sup>。低蛋白血症に伴う腎前性腎不全が病態の中心である場合には、患者を速やかに安静加療(入院)させ、適切なアルブミン製剤の投与に基づく血管内液量の維持によって腎機能は速やかに改善することが多い。この場合、Naや尿素窒素(UN)の分画排泄率(FENa, FEUN)を適宜モニタリングし、常にFENaを1%以上に保つように輸液・循環管理することが重要である<sup>155)</sup>。ただし、低アルブミン血症に対するアルブミン補充療法は、あくまで短期的な血管内液量の是正と腎血漿流量維持の目的で使用することはあっても、根本的な治療になりえるものではないので、慢性的に投与すべきものではない。

一方、急性に発症する腎性腎不全は、感染症(特に敗血症)や腎静脈血栓症に付随する腎不全が多い。また、慢性進行性の経過をとる二次性ネフローゼ症候群(特に糖尿病性腎症やアミロイド腎症)では、疾患そのものに全身の血管病変を伴っており、ネフローゼ症候群の進行とともに高率に腎不全になりやすい。ネフローゼ症候群における急性腎不全の合併頻度は高齢者ほど高い傾向にあり、動脈硬化や高血圧などに起因する血管病変に伴う腎への虚血が大きな発症リスクであると言える<sup>156)</sup>。また、基礎疾患として高血圧や糖尿病が存在している症例では、蛋白尿軽減や腎機能保護の目的にアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が使用されるが、ネフローゼ症候群に伴う急激な血管内液量の減少にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAS)阻害薬による腎内濾過圧の低下は急性腎不全を助長する可能性があるため、急性腎不全が発症すればACEIやARBなどのRAS阻害薬は一時的に中止すべきである。

ネフローゼ症候群に合併する重症の急性腎不全では緊急血液透析の適応となるが、ほとんどのケースは数週間の透析療法で回復する。それゆえに、腎前性腎不全が否定された場合は、血液透析の導入を躊躇せず速やかに施行し、腎

機能の回復を待つほうが有用である<sup>152)</sup>。

## 今後の研究課題

- 1) 急性腎障害の発症頻度と危険因子を明らかにする。

## VI. 微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)の治療指針

### ステートメント

#### ■初期治療

プレドニゾロン 0.8~1 mg/kg/日(最大 60 mg)相当で開始し、寛解後 1~2 週間持続する。完全寛解後は 2~4 週毎に 5~10 mg/日ずつ漸減する。5~10 mg に達したら再発をきたさない最小量で 1~2 年程度維持し、漸減中止する。

4 週後に完全寛解に至らない場合は初回腎生検組織の再評価を行い、必要ならば再生検も考慮する。

#### ■再発時の治療

プレドニゾロン 20~30 mg/日もしくは初期投与量を投与する。

#### ■頻回再発型、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

免疫抑制薬(シクロスポリン 1.5~3.0 mg/kg/日、またはミゾリビン 150 mg/日、または、シクロホスファミド 50~100 mg/日など)を追加投与する。

#### ■補助療法として

- 1) 必要に応じて、HMG-CoA 還元酵素阻害薬や抗凝固薬を使用する。
- 2) 高血圧を呈する症例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の使用を考慮する。

## 1. 概要

微小変化型ネフローゼ症候群は、小児に好発する疾患であるが、難治性ネフローゼ症候群の疫学の項で述べたように、成人においても多く、わが国の一次性ネフローゼ症候群の 38.7% を占める重要な疾患である。これは、以前の調査でも同様である<sup>157)</sup>。副腎皮質ステロイド薬(以下ステロイド)に対する反応性は良好であり、90% 以上の症例で寛解に至る<sup>158,159)</sup>が、再発が約 30~70% 程度にみられ<sup>158,160)</sup>、頻回再発やステロイド依存性を示す症例も存在する。これらの症例においては長期的なステロイドの使用や免疫抑制薬の併用が必要となることがあるため、副作用を最小限にし、再発を抑制する治療が重要である。病因は明らかでは

ないが、T 細胞の機能異常により糸球体の蛋白透過性亢進状態が生じることが一因と考えられている<sup>161)</sup>。

## 2. 診断のポイント

臨床的には急激な発症が特徴であり、突然の浮腫をきたすことが多い。高度の蛋白尿や低アルブミン血症、脂質異常症が認められ、胸腹水の貯留をきたすこともある。尿蛋白の選択性は高選択性のことが多く、治療に対する反応が良好である<sup>162)</sup>。成人において顕微鏡的血尿が観察されることは稀ではなく、約 20~30% に報告されている<sup>159,162,163)</sup>。急性腎不全をきたす症例もあり、高齢、高血圧、高度蛋白尿をきたす症例に多い<sup>162)</sup>。

年齢、病歴によりある程度の予測は可能であるが、成人のネフローゼ症候群はその原因が多岐にわたるため、通常、腎生検による組織学的検査を行い診断する。腎生検では光学顕微鏡所見上、糸球体に明らかな異常は認められず、蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の特異的な沈着はない。電子顕微鏡ではびまん性の足突起の消失のみが見られる。

多くは一次性であるが、ウイルス感染や非ステロイド系消炎鎮痛薬などの薬剤、ホジキンリンパ腫などの悪性腫瘍やアレルギーなどに合併することがある<sup>161)</sup>。

## 3. 治療

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS の治療)のアルゴリズムを図 9 に示す。

### 1) 初期治療と再発時の治療

初期治療では、ステロイドを第一選択薬としてプレドニゾロン 0.8~1 mg/kg 標準体重/日使用する。そのエビデンスとしては 1970 年と 1986 年に報告された無作為化比較対照試験(RCT)があり、ステロイド投与群と対照群の比較が行われ、ステロイド投与群で早期に尿蛋白の減少が得られたことが報告された<sup>164,165)</sup>。一方、観察研究では、ステロイド投与による高い寛解率が報告されている<sup>158,159,163,166)</sup>。多くの観察研究やわが国の治療の現状から、初期治療における第一選択薬をステロイドとすることに異論はないと考えられる。

維持および再発時の治療についてはエビデンスとなりうる比較対照研究がなく、エビデンスに基づいて治療法を確定することは困難である。小児の RCT<sup>167,168)</sup>や成人の観察研究<sup>169)</sup>で投与期間が短いと再発率が高いことが示されており、急速な減量には注意が必要と考えられるが、長期投与による副作用も考慮して投与期間を調節する必要があ

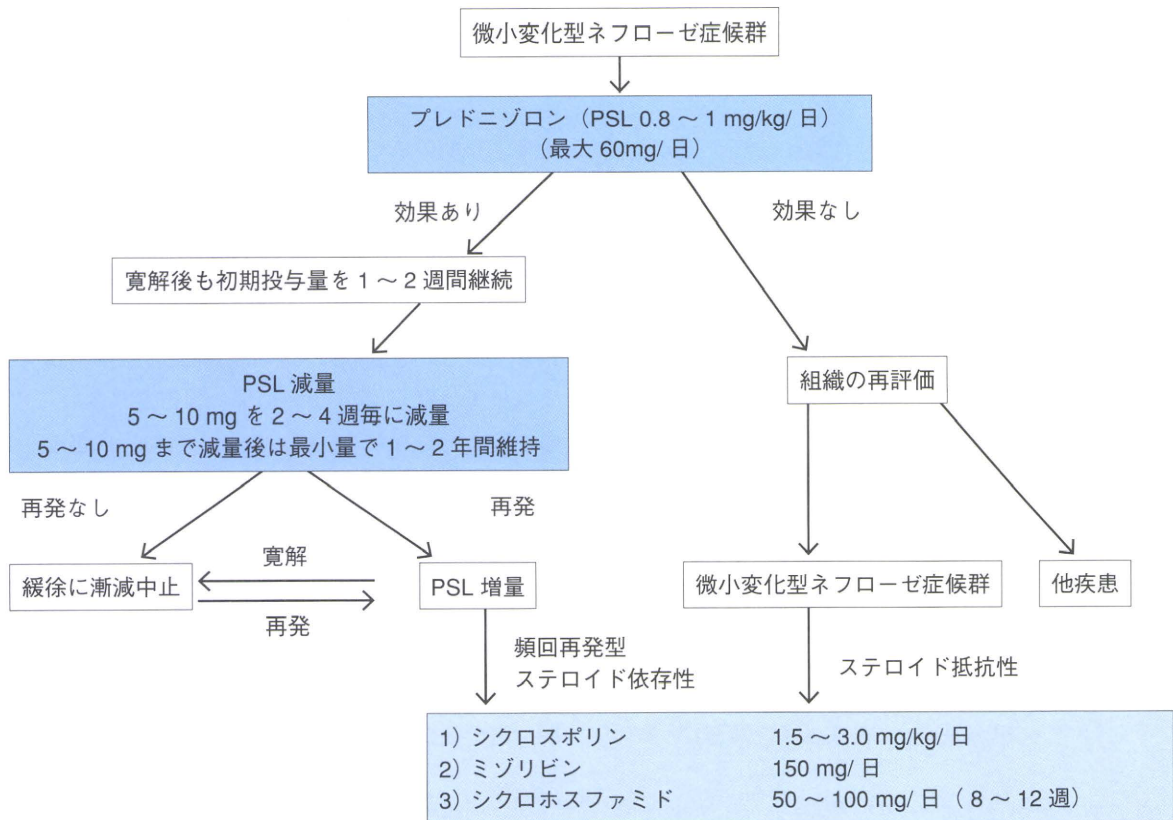


図9 微小変化型ネフローゼ症候群の治療のアルゴリズム

る。減量方法を決定するためのエビデンスもなく、患者の病態に応じて調整する。5~10 mg まで減量後は1~2年間維持することが一般的である。

完全寛解後の再発率は高く、わが国の報告でも30~70%に再発が認められたことが報告されている<sup>158~160</sup>。寛解後も家庭での自己検尿を推奨し、尿蛋白陽性(2+)以上が2, 3回持続した場合に再発と判断して早期の対応を行う。

再発時の治療としては、一般にステロイドで治療を行う。初期治療と同様の治療を行った報告<sup>62</sup>と初期量よりも少ない量で治療を行った報告<sup>159</sup>があるが、比較したデータはなく、本指針では20~30 mg もしくは初期投与量を目安とし、実際の投与量は患者の病態に応じて決定することとする。

ステロイドパルス療法については、Imbasciati ら<sup>62</sup>がステロイドパルス療法と低用量ステロイドを組み合わせた治療法と通常の経口ステロイドを比較したRCTを行い、ステロイドパルス療法群において、成人では副作用が少なく小児では早期寛解が得られたことを報告している。わが国の実地臨床でも、早期寛解導入目的あるいは内服ステロイド薬への反応不良例に対してステロイドパルス療法が行われる場合もある。通常、メチルプレドニゾロン 500~1,000

mg/日が3日間、静脈内に投与される。副作用を減じる目的で隔日投与を行った報告も認められるが、Waldman ら<sup>162</sup>の研究では、寛解、再発、副作用の点で連日投与との違いは示されていない。わが国においてもMCNSに対してスレブタン酸メチルプレドニゾロン 400 mg のパルス療法(後療法として PSL 30 mg/日)とプレドニゾロン 30 mg/日との二重盲検無作為化試験が行われたが、MCNSについては有効性、安全性に有意差がなかった<sup>64</sup>。また、ステロイドパルス療法を行う場合のステロイド投与量については、スレブタン酸メチルプレドニゾロン 200, 400, 800 mg の無作為化試験で3群間に有効性、安全性に有意差がなかったことも報告されている<sup>65</sup>。

## 2) 頻回再発型・ステロイド依存性 MCNS の治療

微小変化型ネフローゼ症候群はステロイド投与により多くが寛解するが、その後の再発がきわめて多く30~70%に認められ<sup>158~160</sup>、その一部は頻回再発をきたす。頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療については、再発時にステロイドを増量し、再発予防とステロイドを減量する目的で免疫抑制薬の併用を考慮する。現在、わが国で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して保険適用とされている免疫抑制薬はシクロスポリン