

のみで、寛解が得られる症例が報告されている<sup>170,171)</sup>。RCTは、シクロスポリンとシクロホスファミドの効果を比較した Ponticelli らの報告<sup>172)</sup>のみで、2年後の寛解維持率は、シクロスポリン投与群で25%(成人で50%)、シクロホスファミド投与群で63%(成人で40%)であり、両群ともに免疫抑制薬投与により、再発とステロイド投与量の有意な減少が認められたと報告されている。

シクロスポリンは投与中止による再発の可能性が高く<sup>170,171)</sup>、実際には低用量で継続して使用される場合が多いが、減量法や投与期間、中止時期などに関するエビデンスはほとんどなく、今後の検討課題である。2005年の国際ワークショップの recommendation では、シクロホスファミドにより寛解が維持できない場合に使用すべきと提唱されている<sup>10)</sup>が、シクロホスファミドが後述のような副作用により長期間使用できないことを考慮すれば、保険適用のあるシクロスポリンをまず試みるべきと思われる。なお、保険適用上は1.5 mg/日が投与量とされているが、C<sub>2</sub>などの血中濃度を検討のうえ、ステロイド抵抗性の場合と同様3 mg/kg/日まで使用可能と思われる。シクロスポリンの投与により寛解に至れば投与量を漸減し、寛解が得られる最小量にて1~2年間は治療を継続する<sup>10)</sup>。高血圧や腎障害を惹起する可能性があり、血中濃度や臨床症状の評価、ならびに必要に応じて腎生検を考慮する必要がある。

シクロホスファミドの有効性も多数報告され<sup>162,163)</sup>、重要な治療選択肢の一つと考えられる。ただし、性腺機能抑制や発癌の恐れなどの副作用が指摘されており、短期間の使用にとどめて副作用に十分な注意を払うことが必要である。

### 3) ステロイド抵抗性 MCNS の治療

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は、再生検で巣状分節性糸球体硬化症と診断されることがあり<sup>162)</sup>、副腎皮質ステロイド薬に反応しない症例で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<sup>10)</sup>。

成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象とした RCT は存在せず、確立した治療法はない。薬剤の選択は患者の全身状態や病態に応じて行う。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対してシクロスポリンの有効性が報告されており<sup>162,173)</sup>、治療薬として推奨されている<sup>10)</sup>。シクロホスファミド<sup>162,163)</sup>、アザチオプリン<sup>174)</sup>、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)<sup>162)</sup>などの有効性も報告されているが、シクロスポリンを含むいずれの薬剤も頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群と比較すると寛解率は低い<sup>162)</sup>。現在わが国で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

に対して保険が適用されている免疫抑制薬は、シクロスポリンとミゾリビンの2剤のみである。成人の MCNS で、ステロイドやシクロスポリンの治療を行っても6か月以上寛解が得られない場合は MMF の投与を考慮すべきと推奨されている<sup>10)</sup>。MMF 類似の代謝拮抗薬であるミゾリビンは保険が適用されており、検討すべきである。

初期のステロイド治療を16週間継続することで寛解率が上がるという報告もあるが、ステロイドによる副作用の危険性を考えると現実的ではない。また、保険では巣状分節性糸球体硬化症にしか適用されていないが、ステロイド抵抗性 MCNS に対して LDL 吸着療法を行い寛解が得られた症例が報告されている<sup>51,175)</sup>。

ネフローゼ症候群が持続する症例では HMG-CoA 還元酵素阻害薬<sup>176,177)</sup>や抗凝固薬を考慮し、高血圧症例では ACEI や ARB の投与を考慮する<sup>178)</sup>。

### 今後の研究課題

- 1) 再発時のステロイド投与量
- 2) 免疫抑制薬の減量、中止の方法
- 3) ステロイド抵抗性や頻回再発症例に対するリツキシマブの有効性の検討

## VII. 巣状分節性糸球体硬化症の診療指針

### ステートメント

#### ■初期治療

プレドニゾロン(PSL)1 mg/kg/日(最大60 mg/日)相当を初期投与量としてステロイド治療を行う。重症例ではステロイドパルス療法も考慮される。寛解導入後は微小変化型ネフローゼ症候群に準じて減量する。

#### ■ステロイド抵抗性

4週以上の治療にもかかわらず、完全寛解あるいは不完全寛解I型(尿蛋白1 g/日未満)に至らない場合はステロイド抵抗性として以下の治療を考慮する。

- 1) 必要に応じてステロイドパルス療法3日間1クールを3クールまで行う。
- 2) 免疫抑制療法として、シクロスポリン2.0~3.0 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/日の併用を考慮する。

#### ■補助療法

1. 高血圧を呈する症例では積極的に降圧薬を使用する。特に第一選択薬としてアンジオテンシン

表 8 ヒト巣状分節性糸球体硬化症および先天性ネフローゼ症候群における足細胞関連遺伝子変異

遺伝子産物	遺伝子	遺伝形質
Slit diaphragm proteins		
Nephrin	NPHS1	AR
Podocin	NPHS2	AR
CD2-associated protein	CD2AP	AR?
Transient receptor potential cation 6	TRPC6	AD
Cytosolic proteins		
$\alpha$ -actinin-4	ACTN4	AD
Phospholipase C $\epsilon$ 1	PLCE1	AR
Nonmuscle myosin heavy chain IIA	MYH9	AD
Basal membrane proteins		
Laminin- $\beta$ 2	LAMB2	AR
$\beta$ -4-integrin	ITGB4	AR
Tetraspanin CD151	CD151	AR
Nuclear proteins		
Wilms' tumor 1	WT1	AD
Chromatin-bundling protein	SMARCAL1	AR?
Mitochondrial products		
Mitochondrial tRNA <sup>Leu</sup>	mtDNA-A3243G	maternal

AD：常染色体優性遺伝，AR：常染色体劣性遺伝

(文献 180 より引用，改変)

変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用を考慮する。

- 脂質異常症に対して HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブの投与を考慮する。
- 高 LDL コレステロール血症を伴う難治性ネフローゼ症候群に対しては LDL アフェレシス(3 カ月間に 12 回以内)を考慮する。
- 必要に応じ、血栓症予防を期待して抗凝固薬を併用する。

## 1. 概要

巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)は、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)と同じような発症様式・臨床像をとりながら、MCNS と違ってしばしばステロイド抵抗性の経過をとり、最終的に末期腎不全にも至りうる難治性ネフローゼ症候群の代表的疾患である。初期には大部分の糸球体には変化を認めない一方で、主として傍髄部領域の糸球体(focal=巣状)の一部分(segmental=分節状)に硬化を認めるという病理形態学的特徴を有し、病期進行とともに硬化病変が拡がっていく。典型的なネフローゼ症候群を発症する原発性(一次性)FSGS のほかに、肥満関連腎症あるいは逆流性腎症など、形態学的に全く同じような組織像を示す続発性(二次性)FSGS の存在もよく知られている。また近

年、糸球体上皮細胞の構造膜蛋白であるポドシン(NPHS2)や $\alpha$ -アクチニン 4(ACTN4)などの遺伝子変異により発症する家族性・遺伝性 FSGS の存在が次々に報告されている(表 8)<sup>179,180)</sup>。家族性 FSGS で主に成人に発症するものとして、Ca チャネルである TRPC6 の遺伝子異常が報告されている<sup>181)</sup>。成人領域の孤発性 FSGS でも A 型ミオシン重鎖(MYH9)遺伝子多型と発症リスクとの相関がアフリカ系アメリカ人を対象とした臨床研究で示されており<sup>182)</sup>、さらに、この MYH9 遺伝子異常が Epstein-Fechtner 症候群に合併する FSGS 症例に認められることも最近明らかとなった<sup>183)</sup>。診断にあたっては家族歴の詳細な聴取が必要であるとともに、身体所見や全身性疾患にかかわる検査所見を十分にチェックすることが重要である。

以上のような最近の知見の蓄積を踏まえたうえでも、原発性 FSGS の病因については現在もお不明な部分が多いが、MCNS と同様に、主として T 細胞の機能異常に伴う糸球体上皮細胞障害が主要な機序の一つとして想定されている。また、皮質部糸球体と傍髄部糸球体の循環動態の違いなど血行力学的要因も関与するとされる。さらに腎不全に陥った症例の腎移植において、移植直後より蛋白尿の再発がみられることがあり、しかもこの蛋白尿が血漿交換療法(PE)にて軽減することから、一部の原発性 FSGS では糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる何らかの液性因子

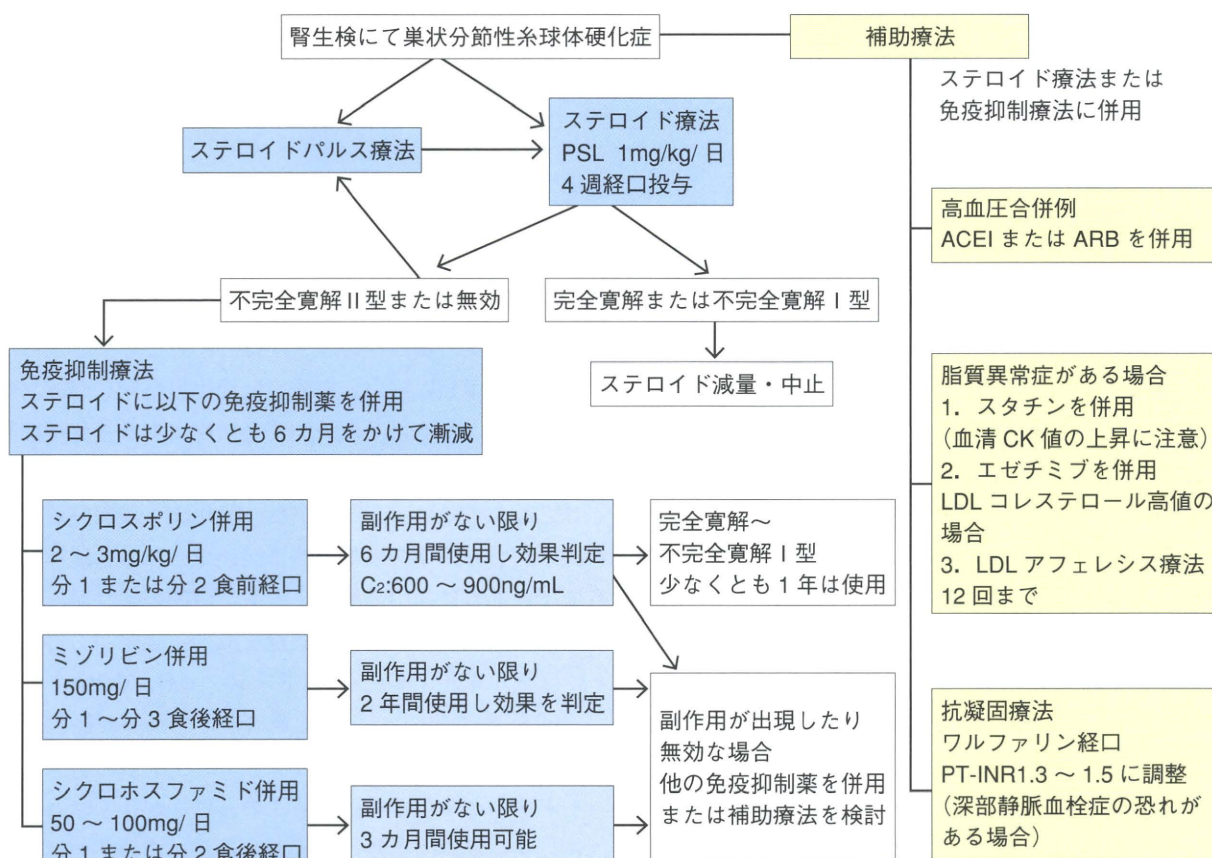


図 10 巣状分節性糸球体硬化症の治療のアルゴリズム

(circulating factors : CFs), あるいはそれを制御する因子が発症に関与する可能性が指摘されている<sup>184)</sup>。

## 2. 診断のポイント

診断は腎生検により病理組織学的に行われるが、病変の分布が巣状であるため、診断の決め手になる分節状硬化が、限られた腎生検標本のなかでは見つからないことがある。本来は FSGS の症例でも、腎生検によってすべて FSGS と確定診断されるとは限らない。臨床的にステロイド抵抗性の経過をとるネフローゼ症候群の場合、病理組織診断が「微小変化」であっても、実際には FSGS の可能性があることを常に念頭に置いて診療にあたらなければならない。

## 3. 治療の方針

FSGS の治療法はまだ十分に確立された状況にはないが、ネフローゼ症候群から脱しきれない症例の予後がきわめて不良であるのに対して、不完全寛解 I 型以上まで改善した症例の予後は比較的良好であることから<sup>7)</sup>、不完全寛解 I 型の要件である 1 日尿蛋白量 1 g 未満を目指して積極

的に治療を行っていく必要がある。FSGS の治療のアルゴリズムを図 10 に示す。

### 1) 副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)

まず、プレドニゾロン換算 1 mg/kg 標準体重/日相当のステロイド療法を少なくとも 4 週間行うことを基本とする。FSGS は MCNS と比較してステロイドの効果が現われるのに時間がかかることが一般的であり、数カ月未満の短期使用では十分な効果があがらないとするいくつかの報告に基づいて、欧米では 16~24 週間、あるいはそれ以上の期間に及ぶ高用量(プレドニゾロンとして 0.5~2 mg/kg/日)のステロイド治療が推奨されてきた<sup>185~193)</sup>。わが国においても、これまでは長期の入院のもと同じような内容で治療が行われてきたが、最近ではステロイドのさまざまな副作用を避ける意味から、月単位に及ぶ長期大量投与はなるべく避け、シクロスポリン(CyA)などの免疫抑制薬との併用療法を早期に開始するとともに、可能な限り早期にステロイドの減量を図るのが一般的になりつつある。

経口ステロイド治療で効果が不十分な場合はステロイドパルス療法を考慮する<sup>192~195)</sup>。重症例では当初からパルス

療法を行うことも考慮される。わが国ではメチルプレドニゾロン 500～1,000 mg/日、点滴静注 3日間連続投与を 1クールとし、2週間隔ほどで3クールまで繰り返すのが一般的である。

## 2) 免疫抑制薬

ステロイド療法に抵抗性の場合には免疫抑制薬を併用する。そのような免疫抑制薬にはアルキル化薬、プリン代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬などがあり、近年、B細胞モノクローナル抗体の使用も国外で報告されている。しかし、わが国では保険適用上の制約があり、使用可能なのは、カルシニューリン阻害薬のシクロスポリン(CyA)とプリン代謝拮抗薬であるミゾリピン(MZR)に限定される。特に寛解率の高さや血中濃度がモニタリングしやすい点などから CyA が広く使われている状況である。

### ①シクロスポリン(CyA)

CyA の臨床効果に関して、海外の無作為対照試験やメタ解析の結果ではシクロホスファミドやクロラムブチルを上回る優位性は必ずしも得られておらず<sup>196)</sup>、エビデンスの十分な集積に至っていないが、欧米でも実際には免疫抑制薬のなかで第一選択薬としての役割を果たしている<sup>10,70,197,198)</sup>。わが国からも、最近、多施設合同研究により小児の FSGS を含むステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する CyA の有効性が報告されている<sup>199)</sup>。

CyA の投与方法として、これまでは 3 mg/kg 標準体重を 1日2分割で服用し、翌朝服用前のトラフ値により用量を調節するのが一般的であったが、最近用いられるようになったマイクロエマルジョン製剤では、食前1日1回一括投与がより効率的に血中濃度を上昇させるといわれている<sup>76,77)</sup>。FSGS を含む難治性ネフローゼ症候群に対して行われた研究班の前向き無作為対照試験の結果でも、この方法により CyA 服用 2 時間後の血中濃度値(C<sub>2</sub>)が 600 ng/mL 以上に上昇するとともに、膜性腎症については寛解率も有意に高まること示された<sup>76)</sup>。FSGS については症例数不足のため寛解率に関して有意の結果が得られていないが、膜性腎症での治療経験を踏まえると、CyA 投与にあたっては、2～3 mg/kg 標準体重を朝食前に一括投与し、C<sub>2</sub>の血中濃度値が 600～900 ng/mL になるように調整することが有用と考えられる。副作用がない限り 6 カ月間投与にて効果を判定し、不完全寛解 I 型以上の効果が得られたら原則として 1 年は使用する。

### ②ミゾリピン(MZR)

MZR はわが国で開発されたプリン代謝拮抗薬で、細胞毒性が弱く、長期にわたる使用にも耐えられる薬剤として広

く使用されている。現在、1日量 150 mg を 3 分割して投与する方法が一般的であるが、血中濃度が十分に上昇しないとの指摘があることから、CyA と同様に朝一括投与<sup>200,201)</sup>、あるいは 1 週間に 2 日間だけ投与するパルス療法<sup>86,201)</sup>が各種疾患に対して試みられている。

FSGS に対する治療効果のエビデンスは必ずしも十分とは言えず<sup>85,88)</sup>、投与方法についての結論も出ていないが、これまでの使用経験では当初危惧されたような骨髄抑制や間質性肺炎の副作用の報告がほとんどないことから、他の薬剤が使用しにくい、あるいは用量を減じなければならぬような場合に、比較的 safely 使用できる免疫抑制薬として選択しやすい薬剤である。長期投与で効果が発現することもあるので、副作用がない限りは 2 年程度の使用を考える。なお、この薬剤は腎排泄性であり、糸球体濾過量の低下とともに血中濃度の上昇や半減期の延長がみられるので、腎機能低下時には服薬量を減ずる必要がある。

### ③アルキル化薬(シクロホスファミド, CPA)

欧米では、FSGS を含む難治性ネフローゼ症候群において、いくつかの無作為対照試験やメタ解析によりステロイドとアルキル化薬の併用療法の有効性が報告されてきた。特にクロラムブチルの評価が高いが、この薬剤はわが国では使用が承認されていない。一方、CPA はクロラムブチルとほぼ同等の有効性を示すアルキル化薬であり、保険適用外にもかかわらず、わが国でも少なからず使用されてきた。後ろ向きながら多数の症例を対象とした研究班によるコホート研究<sup>7)</sup>では、ステロイド単独投与と比較して CPA 併用の有意な効果は認められなかった。

アルキル化薬には骨髄抑制、出血性膀胱炎、間質性肺炎などの重大な副作用が知られており、悪性腫瘍を発症する恐れもあるので、その使用は CyA や MZR の効果がみられない場合に限定すべきと思われる。具体的な使用方法としては、1日 50～100 mg を 1 回ないし 2 分割での服用を原則とし、3 カ月以上の長期使用はなるべく避けるようにする。

## 4. 補助療法

ステロイド療法・免疫抑制療法のほかに、以下の補助的療法を追加して行う。

### 1) 降圧薬

高血圧を有する場合には、減塩などの食事療法とともに降圧薬を積極的に使用する。他の腎疾患の場合と同様に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)は、単なる降圧効果にとどまらない尿蛋白減少効果が期待できるだけでなく、抗酸化作用や

抗炎症作用などもあるといわれているので、第一に選択すべき薬剤である。なお、使用開始にあたっては高カリウム血症の出現に注意が必要である。

## 2) 脂質異常症治療薬

ネフローゼ症候群の治療においては、脂質異常症の治療によって免疫療法の効果が促進され、かつ糸球体硬化病変の進行抑制や腎機能保持にも寄与することが期待される。特に FSGS は通常ステロイド療法・免疫抑制療法のみでは寛解が得られにくいことから、難治例では次項に記載する LDL アフェレシス療法を積極的に行うことが推奨されるが、アフェレシス療法を行わない場合でも、脂質異常症に対して HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の投与が勧められる。ARB と同様に抗酸化作用や抗炎症作用などの効果を有することも報告されている。なお、スタチンには横紋筋融解症や血清 CK 値上昇などの副作用が知られており、特に CyA 併用時に注意が必要である(一部のスタチンは CyA との併用が禁忌となっている)。

スタチンとは作用機序が異なるエゼチミブの投与も脂質異常症対策として考慮される。

## 3) 抗血小板薬・抗凝固薬

難治性ネフローゼ症候群では、血液凝固能が亢進して動脈血栓症などの合併症が併発しやすくなる。従来よりステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して抗血小板薬のジピリダモールが保険適用になっているが、これはむしろ蛋白尿減少などの治療効果を狙ったものである。血栓症予防のためには、抗血小板薬のみならず、ワルファリンなどの抗凝固療法の併用を行う。ワルファリンの投与量は、プロトロンビン時間の国際標準比(PT-INR)が 2.0(1.5~2.5)(トロンボテスト換算 5~15%)になるように調節するのが一般的であるが、血栓形成に対する予防効果では、低用量ワルファリンで PT-INR を 1.3~1.5(トロンボテスト換算 30~50%)にコントロールした場合でも同等の結果が得られるとされている<sup>131)</sup>。

## 4) LDL アフェレシス療法

前述のごとく、難治性ネフローゼ症候群においては、持続する脂質異常症を改善させることによって免疫療法の効果が促進され、かつ糸球体硬化病変の進行抑制や腎機能保持効果をもたらすことが期待される。これに関連して、FSGS における LDL アフェレシス療法の有効性を示す結果が各種臨床研究で報告されている<sup>51,52,202,203)</sup>。すでに保険認可された治療法であり、各種治療に抵抗性だった症例が LDL アフェレシスを契機に治療反応性が良くなる場合があるので、高 LDL コレステロール血症を伴う難治症例に

対しては試みるべき治療法である。

## 今後の研究課題

- 1) ステロイドパルス療法の有用性の検証, 適応範囲
- 2) 経口ステロイド治療の初期用量, 初期用量の継続期間, 減量の方法
- 3) 免疫抑制薬の選択, 実際の投与方法

## VIII. 膜性腎症の診療指針

### ステートメント

#### ■初期治療

プレドニゾロン(PSL)0.6~0.8 mg/kg/日相当を投与する。

#### ■ステロイド抵抗性

ステロイドで4週以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解 I 型(尿蛋白 1g/日未満)に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制薬、シクロスポリン 2.0~3.0 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/日の併用を考慮する。

#### ■補助療法

- 1) 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やアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用を考慮する。
- 2) 脂質異常症に対して HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブの投与を考慮する。
- 3) 動脈血栓形成の恐れに対しては抗凝固薬を考慮する。

## 1. 概要

膜性腎症は、中高年者においてネフローゼ症候群を呈する疾患のなかで最も頻度が高く、その多くがステロイド抵抗性を示すことから、重要な疾患と考えられてきた。わが国における本症の予後は、欧米のそれに比較して良好と報告され、ステロイド単独投与により寛解に至る例も少なくない<sup>7,8,204)</sup>、免疫抑制薬の併用により尿蛋白が減少し予後の改善が期待できる<sup>205)</sup>。一方、病態や予後に影響を与えるさまざまな合併症を呈する恐れもあるので、それらの予防や治療を兼ねていわゆる補助療法を併用することも考慮しなければならない。

## 2. 診断のポイント

膜性腎症は病理診断で確定するため、腎生検の実施は必須である。しかし、その病態を総合的に判断すると、ある程度予測が可能な場合も少なくない。すなわち、中高年者に多く、ネフローゼ症候群を呈しても、尿蛋白の増加が必ずしも急速ではない。したがって、浮腫なども目立たないため、むしろ脂質異常症などが本症発見のきっかけとなることもある。血尿は約 20% にみられ軽度なことが多いとされてきたが、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班（以下、研究班）の全国調査では約 40% に達していた<sup>7,8)</sup>。尿蛋白選択性は高いものから低いものまでさまざまであり、高いものほど予後良好であるといわれている<sup>205,206)</sup>。高血圧は 10~35% に併発するが、研究班の報告では約 20% であった<sup>7,8)</sup>。

膜性腎症では、膠原病や悪性腫瘍などに続発する例や抗リウマチ薬などによる薬剤性の例も知られており、まずこれらの可能性を検索する必要がある。一方、特発性膜性腎症は糸球体上皮の抗原を標的とする抗体の集積によって、*in situ* で発症するとの説が以前から有力であり、その抗体として IgG<sub>4</sub> が報告されているが<sup>148-150)</sup>、最近、M 型ホスホリパーゼ A2 受容体が抗原であるとの研究が注目を集めている<sup>207)</sup>。今後、このような研究が治療の糸口となることも期待される。

## 3. 治療の方針

これまでの多くの研究が、尿蛋白の減少すなわち寛解を目指すことが予後の改善に有用であることを示している<sup>8,13)</sup>。このことを目的とする治療の主体はステロイドを含む免疫抑制薬であるが、長期予後を観察した結果、30% 程度は自然寛解するといわれている<sup>206,208,209)</sup>。患者が高齢者であることを考慮すれば、副作用の多い免疫抑制薬の使用よりは、対症的に利尿薬などにより浮腫の軽減を図るか、尿蛋白の減少を期待していわゆる補助療法にて経過を観察することも一つの選択肢である。このような観点から、特発性ネフローゼ症候群の治療に関して最近行われたワークショップ<sup>10)</sup>では、尿蛋白が 4g/日以下の場合、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) が第一選択薬として勧告された。しかし、いずれ寛解に達するとはいえ、ネフローゼ症候群のように長期間多量の尿蛋白を排出する状態では、浮腫による QOL の低下やさまざまな合併症を引き起こす恐れがある。したがって、年齢や尿蛋白量を勘案しながら、早期の寛解を目指すためにはステロイドや免疫抑制薬を主体とした治

療法を検討する必要がある。このため、図 11 のような治療のアルゴリズムを示し、以下に主な治療について述べる。

### 1) 副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)

わが国では、ステロイド単独による寛解例が少なくないことから<sup>7,8,204)</sup>、今後もステロイドを第一選択薬として考えるべきである。ただし、欧米ではステロイド単独治療の有効性は臨床試験において十分なエビデンスが得られていない。初期投与量は他のネフローゼ症候群と比較してやや少なく、プレドニゾロン (PSL) 換算で 0.6~0.8 mg/kg 標準体重/日の服用が妥当と考えられるが、年齢や合併症を考慮して増減が必要である。一般に、ステロイド抵抗性か否かを見極めるために、1 カ月以上は単独で投与するが、高齢者などで長期投与による副作用の恐れがある場合には、単独投与は 2 週間程度として他の免疫抑制薬を併用し、ステロイドは早期の減量が望ましい。

### 2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬の単独使用による有効性を示した報告はほとんどなく、ステロイドとの併用が原則である。そのような免疫抑制薬には、アルキル化薬、プリン代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬があるが、最近、B 細胞モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の使用も国外で報告されている。しかし、わが国では保険適用上の制約があり、使用可能なのはカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン (CyA) とプリン代謝拮抗薬であるミゾリピン (MZR) に限定される。これまで研究班でも、これらの薬剤の効果を検証する臨床研究を行ってきたが<sup>80,88)</sup>、そのことを踏まえてステロイドに併用する免疫抑制薬について述べる。

#### ①シクロスポリン (CyA)

単独使用の報告もあるが、ステロイドとの併用において、無作為対照試験での有効性が示されている<sup>72,73)</sup>。アルキル化薬などに比べ再発率が高いとされるが、骨髄抑制作用がないことから、免疫抑制薬としては第一選択薬と考えられる。これまでステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では 3 mg/kg 標準体重を 1 日 2 分割で服用し、投与量はいわゆるトラフ値を測定して調整することが基本となってきた。しかし、最近一般的に用いられるようになったマイクロエマルジョン製剤では、食前 1 日 1 回一括投与がより効率的に血中濃度を上昇させるといわれている<sup>78,79)</sup>。研究班の前向き無作為対照試験では、この方法により CyA 服用 2 時間後の血中濃度 (C<sub>2</sub>) が 600 ng/mL 以上に上昇するとともに、寛解率も有意に高めることが示された<sup>80,88)</sup>。このような知見から、2~3 mg/kg 標準体重を朝食前一括投与し、C<sub>2</sub> の血中濃度が 600~900 ng/mL になるように調整することが、

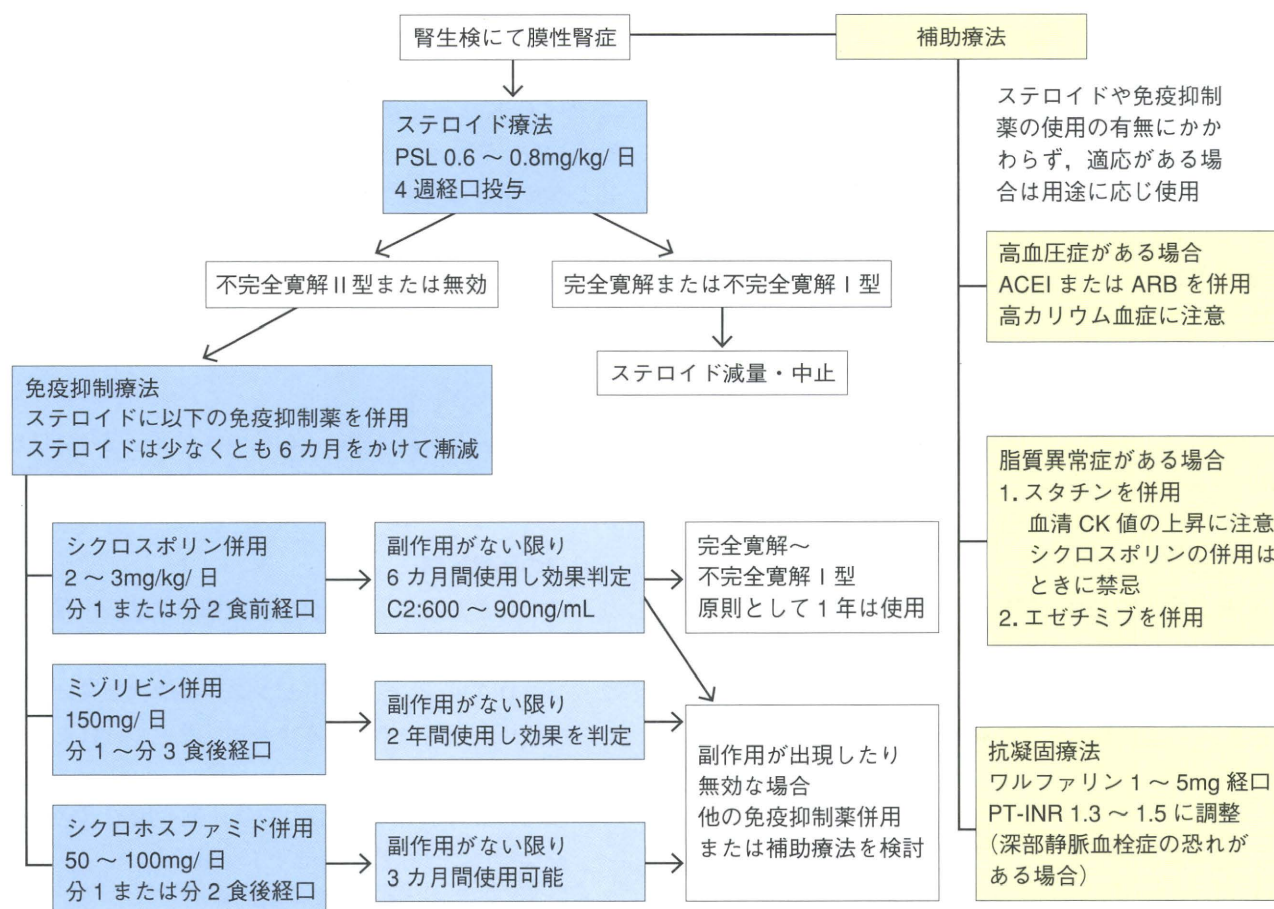


図 11 膜性腎症の治療のアルゴリズム

CyA 治療では有用と思われる。副作用がない限り 6 カ月投与にて効果を判定し、不完全寛解 I 型以上の効果が得られたら原則として 1 年は使用する。なお、CyA の投与にあたっては、以下のような副作用や血中濃度測定に関する諸問題があることに留意したい。

CyA は高血圧を誘発する恐れがあり、腎臓については、尿細管障害、細動脈病変、間質線維化など器質的障害が副作用として問題視されてきた。また、さまざまな神経障害を引き起こすことも指摘されている。このため、膜性腎症のような高齢者に発症しやすい疾患では、特にこれらの障害に注意を払う必要がある<sup>74)</sup>。年余にわたる使用に際しては、腎機能の推移を観察するとともに、場合によっては経時的腎生検も考慮する。なお、他の薬剤との相互作用や、CyA の血中濃度測定法にも注意が必要であるが、これらについては他項で述べる。

②ミゾリビン(MZR)

MZR はわが国で開発されたプリン代謝拮抗薬で、細胞毒性が弱く長期にわたる使用にも耐えられる薬剤として普及している。現在、1 日 150 mg を 3 回に分けて服用するこ

とが基本とされている<sup>210)</sup>。しかし、血中濃度が十分上昇しないと指摘もあつたので、研究班では、朝の一括投与と従来の 3 分割投与の比較を行った<sup>80)</sup>。測定した範囲において、一括投与と 3 分割投与間の血中濃度に大きな差がみられず、治療効果にも有意差が認められなかったが、両群ともに 2 年の経過で過半数の症例は不完全寛解 I 型(尿蛋白 1g/日以下)以上の寛解に達した<sup>80)</sup>。この結果は、市販後調査として行われた前向きオープンラベル比較対照試験<sup>85)</sup>の膜性腎症に関するサブ解析結果とほぼ同等であり、ステロイド単独投与の効果を凌ぐものであった。また、MZR では骨髄抑制や間質性肺炎の発症に注意しなければならないが、対象症例ではこれらを含め副作用はほとんどなかった。このような観点から、MZR は長期間安全に使用できる免疫抑制薬と考えられる。以上の点から、MZR は 1 日 150 mg を一括あるいは 2~3 回分割投与とする。長期投与で効果が発現することもあるので、副作用がない限り 2 年程度の使用を考える。しかし、この薬剤は腎排泄性であり、糸球体濾過量の低下とともに、血中濃度の上昇や半減期の延長がみられる。腎機能低下時には、過剰とならないように服

薬量を減量する必要がある。

### ③アルキル化薬(シクロホスファミド, CPA)

欧米ではステロイドとアルキル化薬の併用が、メタ解析やいくつかの無作為対照試験により膜性腎症に有効とされてきた。特にクロラムブチルの評価が高いが、この薬剤はわが国では未承認である。一方、CPAはクロラムブチルと同等の有効性を示すアルキル化薬<sup>11,211)</sup>と考えられ、しばしば第一選択薬として扱われており、保険適用外にもかかわらず、わが国でも使われる場合が少なくなかった。しかし、後ろ向きながら多数の症例を対象とした研究班によるコホート研究<sup>7,8)</sup>では、ステロイド単独投与と比較してCPA併用の有意な効果はみられなかった。一方、これらのアルキル化薬には汎血球減少を引き起こす骨髄抑制、出血性膀胱炎、間質性肺炎などの重大な副作用が知られており、悪性腫瘍を発症する恐れも報告されているので<sup>212)</sup>、3カ月以上の長期投与は好ましくない。CPAは、一般に50~100mgを1日1回ないし2分割での服用が原則であるが、CyAやMZRの効果が見られない場合に限り使用し、短期間にとどめるべきであろう。

## 4. 補助療法

膜性腎症の治療の中心は免疫抑制療法であるが、高血圧症、脂質異常症、動静脈血栓症などの合併症が併発しやすく、これらが全身状態の悪化や腎障害の進行にかかわる恐れがあるので、その対策として補助療法が必要である。

### 1) 降圧薬

高血圧は膜性腎症の併発症として頻度が高く、進行因子としても報告されている<sup>7,206)</sup>。このため、高血圧を有する場合は、減塩などの食事療法などとともに降圧薬を積極的に使用することが勧められる。他の腎疾患におけるのと同様、ACEIやARBは抗酸化作用や抗炎症作用などもあるといわれ、第一に考えるべき薬剤であるが<sup>208,213)</sup>、高カリウム血症の出現には十分な注意が必要である。一方、CyA投与時にみられる輸入細動脈を主体とした狭窄による高血圧に対しては、カルシウム拮抗薬が適応になる<sup>214)</sup>。

### 2) 脂質異常症治療薬

ネフローゼ症候群の症状として、多くの場合高コレステロール血症が認められる。高コレステロール血症は、糸球体硬化の進行因子であるとともに、膜性腎症にみられるように高齢者で長期間持続すると、心血管障害の危険因子となるので、早期からの対策が必要である。HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は、小規模ながら膜性腎症における無作為対照試験で効果が示されており<sup>107)</sup>、ARBと同様、

抗酸化作用や抗炎症作用も指摘されているので、併用を試みるべき薬剤である。ただし、前述のようにCyAの併用などではCPK上昇や横紋筋融解症の発症に注意しなければならない。また、エゼチミブも高コレステロール血症が改善しない場合は考慮する。

### 3) 抗血小板薬・抗凝固薬

従来より、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対してジピリダモールが保険適用とされているが、膜性腎症に対する効果は明らかではない。膜性腎症では動静脈血栓症の併発が多いとされているので、それらの予防のためにも併用が考えられるが、実際にその危険性が高い場合にはワルファリンのような抗凝固薬を使用すべきである。

## 今後の研究課題

- 1) ステロイドおよびその併用免疫抑制薬は、再発や増悪防止のためにどのくらいの期間使用可能か。
- 2) シクロスポリンやミゾリピンの予後改善効果は、欧米で使用が可能であるアルキル化薬などのそれを上回るのか。
- 3) 膜性腎症における補助療法(降圧薬や脂質異常症改善薬など)は、長期予後の改善に有用か。
- 4) PLA2受容体関連膜性腎症の発症率

## IX. 膜性増殖性糸球体腎炎

### ステートメント

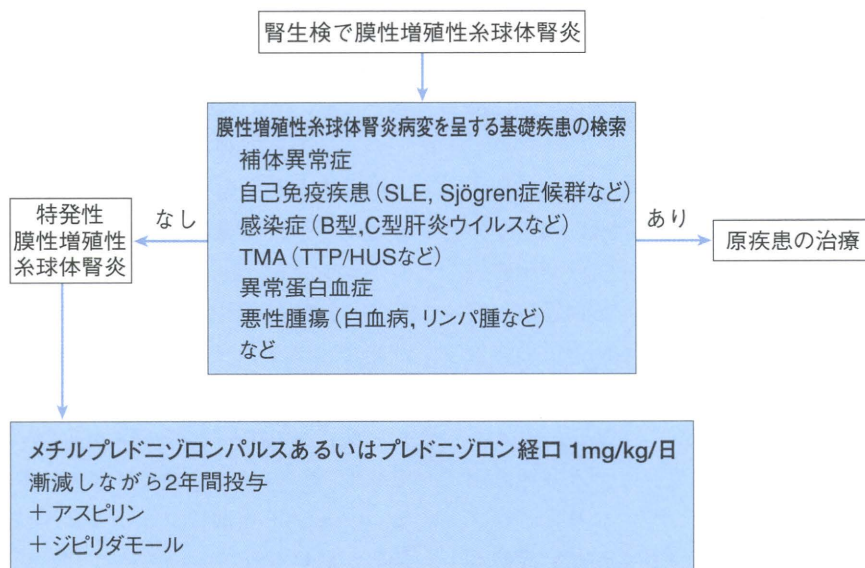
1. 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は稀な疾患であるが、腎生検の約6%を占める。
2. MPGN病変はさまざまな疾患の続発性病変としてみられる。
3. 成人例では治療に関するエビデンスは確立していない。

### 1. 概要

膜性増殖性糸球体腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis:MPGN)は、mesangiocapillary(あるいはlobular)glomerulonephritisとも呼ばれる比較的稀で特徴的な組織病理像を呈する糸球体腎炎を指す。

光学顕微鏡所見上、糸球体係蹄壁の肥厚と分葉状(lobular appearance)の細胞増殖病変を呈する。係蹄の肥厚(基底膜二重化)は、mesangial interpositionといわれる糸球体基底膜(GBM)と内皮細胞間へのメサンギウム細胞(あるいは浸潤細胞)の間入の結果である。また増殖病変は、メサンギウ





他にミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドなどが試みられることがある。

図 12 膜性増殖性糸球体腎炎の診療指針

ム細胞の増殖とともに局所に浸潤した単球マクロファージによる管内増殖の両者により形成される。

後述するように、MPGN 病変は種々の免疫複合体疾患や感染症に続発する。特発性 MPGN は 8~30 歳代の若年層にほぼ限られ、それ以降に発症するものはほとんどが続発性であるとされている<sup>215~217)</sup>。

一方、最近の日本腎臓学会のレジストリー (J-RBR/J-KDR) のデータでは、どの年代層においても一次性ネフローゼ症候群の糸球体腎炎病理組織像のうち、少なくとも 6%以上が MPGN I 型、III型と登録されており、これらの症例が真に特発性なのかどうか、今後明らかにする必要がある。

主に電子顕微鏡所見上の特徴から、下記の 3 つの病型に分類される。

**MPGN I 型：**MPGN のなかでは最も多い。メサンギウム領域および内皮細胞下腔に高電子密度沈着物を認める。C 型肝炎ウイルス感染によるもの(クリオグロブリン血症を伴うものと伴わないものを含む)、混合型クリオグロブリン血症(C 型肝炎ウイルス感染以外の原因による)、全身性エリテマトーデス、単クローン性免疫グロブリン血症、B 型肝炎ウイルス感染、亜急性感染性心内膜炎などが原因となる。

**MPGN II 型：**dense deposit disease (DDD) ともいわれる。糸球体基底膜内にリボン状の高電子密度沈着物を認める。またこの沈着は尿細管、ボウマン囊の基底膜にも見られる。病理組織学的な類似点から MPGN に含まれるが、病因論的

には他のタイプとは異なっており、WHO 分類(1995 年)では独立した疾患として記載されている。

C<sub>3</sub> nephritic factor は DDD の 60%以上に陽性となる。

**MPGN III 型：**上皮下に高電子密度沈着物が見られ、糸球体基底膜の断裂と large lucent area を伴う。染色体 1q32 の補体受容体遺伝子ファミリーの変異による先天性の MPGN III 型が報告されている<sup>218)</sup>。

## 2. 診断のポイント

腎生検により確定診断される。MPGN 病変は続発性のものが多いため、治療方針を決定する際に、必ず下記にあげ原因疾患の有無を検討すべきである(図 12)。

**低補体と C<sub>3</sub> nephritic factor：**すべてのタイプの MPGN でみられる<sup>215~217)</sup>。C<sub>3</sub> nephritic factor は C3bBb (alternate pathway C<sub>3</sub> convertase) に対する自己抗体であり、C<sub>3</sub> を活性化する。MPGN II 型では約 60%で検出される<sup>219)</sup>。

続発性 MPGN として以下のものがある。

### ①自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス(SLE)、稀に関節リウマチ、Sjögren 症候群に続発することがある。強皮症に合併する。

### ②感染症

特に C 型肝炎ウイルス<sup>220,221)</sup>、B 型肝炎ウイルスの慢性感染状態に続発する。その他、感染性心内膜炎、マラリア、住血吸虫<sup>222)</sup>、ハンセン病など。

C 型肝炎ウイルスに伴う MPGN は、地域により分布は異

なるが、わが国では稀ではないと報告されている<sup>223)</sup>。この報告によれば、C型肝炎ウイルス感染に伴うMPGNは、特発性のものに比べて肝機能異常、クリオグロブリン陽性、低補体血症の頻度が高い。

#### ③血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathies)

著しい血管内皮細胞障害により腎糸球体ではMPGNの組織像を呈することがある。慢性移植腎症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症症候群(HUS)、Factor H欠損症などで、MPGN合併の報告がある。

#### ④異常蛋白血症

単クローン性のIgGまたはIgAの沈着による糸球体病変の多くはMPGNの組織像を呈する<sup>224,226)</sup>。クリオグロブリン血症や多発性骨髄腫、アミロイドーシスがでない症例も多い。

#### ⑤その他

上記のほか、リポジストロフィー、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、腎細胞癌などで報告がある<sup>227,228)</sup>。

### 3. 治療

上記の基礎疾患の鑑別診断とその治療を優先する。感染症のコントロールにより軽快することも期待できる。肝炎ウイルス感染が原因であると考えられる場合、特に腎病変が中等度までのとき、インターフェロンを中心とした抗ウイルス療法によって尿所見が改善することがある。B型肝炎ウイルスによるMPGNでは、ステロイドは不要であるし、むしろウイルスの活性化による肝炎の増悪をきたす場合もある。一方、C型肝炎ウイルスによるMPGNでII型クリオグロブリン血症を伴い、多量の蛋白尿あるいは進行性の腎機能低下を認める場合、抗ウイルス療法(インターフェロンにリバビリンを併用)に加えて、クリオグロブリンの産生抑制を目的として、リツキシマブやシクロホスファミドの服用、あるいはステロイドパルス療法を行うことが推奨されているが、その効果と安全性については今後の検討が必要である<sup>229)</sup>。

#### 4. 特発性MPGNの予後と治療

特発性MPGNは緩徐に進行し予後不良である。無治療の場合50~60%は10~15年で末期腎不全に至る。25~40%は腎機能が維持され、10%未満では自然寛解する<sup>230)</sup>。

ネフローゼ症候群、腎機能低下、高血圧、病理組織所見で半月体の存在、びまん性糸球体病変の分布(diffuse glomerular involvement)、尿細管間質病変などが不良な腎機能と

関連する<sup>231)</sup>。

治療について、十分なRCTはない。1970~1980年代の報告には、かなりのC型肝炎ウイルスによる症例が含まれているものと推測されるので参考にできない。

ほとんどが小児を対象とした比較的小規模の非無作為試験であるが、特発性MPGN I型に長期経口ステロイド(プレドニン2 mg/kg/隔日から開始して20 mg/隔日を維持量とする)で腎機能は安定していたと報告されている<sup>232,233)</sup>。欧米ではステロイドパルス療法と経口ステロイド2年間の治療により約半数が尿所見が正常化し腎機能も維持できたと報告されているが、わが国での報告はほとんどない。その他、アスピリン、ジピリダモールなどの抗血小板薬<sup>234)</sup>、ミコフェノール酸モフェチル<sup>235)</sup>などの免疫抑制薬の使用報告が散見される。

#### 今後の研究課題

- 1) 特発性MPGNの有病率の検討
- 2) 続発性MPGNの全体的な臨床像を明らかにする。原因、予後などを全国調査で明らかにする。

## X. 高齢者ネフローゼ症候群の診療指針

#### ステートメント

1. 約40%を占める二次性疾患、特に糖尿病性腎症とアミロイド腎症の鑑別が重要である。
2. 一次性では、膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性増殖性糸球体腎炎(I型、III型)、巣状分節性糸球体硬化症の4疾患で90%以上を占め、難治性ネフローゼ症候群として膜性腎症が重要である。
3. 若年者のネフローゼ症候群の主体である微小変化型ネフローゼ症候群が、高齢者でも一次性疾患の16.7%(この年代のネフローゼ症候群全体の約10%)と第2位を占める。
4. 加齢およびネフローゼ状態に伴う免疫能の低下状態にある。

#### 1. 概要

65歳以上の高齢化率は上昇しつつある。2009年には22.8%を記録し、2025年には30%になると予測されている。わが国では高齢者の難治性ネフローゼ症候群が増加している。高齢者のネフローゼ症候群診断において、糖尿病

性腎症などの二次性が疑われた場合でも、微小変化型ネフローゼ症候群などの一次性疾患の合併例もあり、可能な限り腎生検による組織診断が求められる。

以上の疫学的・臨床的観点から、高齢者における微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、ならびに膜性腎症を取り上げる。

## 2. 微小変化型ネフローゼ症候群

これまで高齢者の微小変化型ネフローゼ症候群をまとめた報告は少ない。40歳以降では若年者に比して寛解率に差はないが、寛解までの期間が遷延する傾向がある。50歳以上の中国人(香港)15例(平均年齢70歳)に対するプレドニゾロン(0.8 mg/kg/日)治療では、4, 8, 16週における寛解率がそれぞれ45, 91, 100%と寛解までの期間が延長していたが、ステロイド治療への反応性は良好である<sup>166)</sup>。高齢者においても微小変化型ではステロイド治療が第一選択であるが、副作用(易感染性、耐糖能異常、骨粗鬆症など)に十分注意を要する。小児では、ステロイド治療導入以前では感染症(腹膜炎など)による死亡率が高かったが、ステロイド治療導入後にネフローゼ状態を早期に改善することにより、重症感染症が激減していることが報告されている<sup>236)</sup>。

## 3. 巣状分節性糸球体硬化症

今回の調査で高齢者の占める比率は、J-RBRに一次性巣状分節性糸球体硬化症として登録された81例の27.6%(22例:男16例,女6例)であり、本症のなかで高齢者の占める割合が比較的高いことが示された。一方、病理診断の過程における注意点として、加齢に伴う分節性硬化病変に微小変化型ネフローゼ症候群が加わった場合の識別が重要であるとの指摘がある。これは治療を考えるうえでも重要な課題である。高齢者の一次性巣状分節性糸球体硬化症に関する詳細な報告はないが、前回の班研究調査278例(12~94歳)の解析では、年齢(60歳以上)は腎不全危険因子(相対危険度1.23, 95%信頼区間0.50~3.01,  $p=0.662$ )としては有意でないことが報告されている。本症では不完全寛解I型への臨床的改善が腎死を避ける最も重要な治療目標であり、ステロイドおよび免疫抑制薬が使用されている<sup>7)</sup>。特にステロイド抵抗性の場合、シクロスポリンと少量ステロイド併用が勧められている<sup>10,12)</sup>。この免疫抑制薬の使用に関して、前回の班研究調査では本症全体の感染症合併が1.8%(感染による死亡0.7%)と比較的少ないことを報告している<sup>7)</sup>。しかし、高齢者では加齢とネフローゼ

症候群に伴う易感染性に注意を要し、高齢者腎移植と同様に使用量の調整が必要と考えられる<sup>237)</sup>。

なお、わが国ではLDLアフェレシスがステロイド抵抗例への保険適用が認められており、より早期の治療において完全寛解あるいは不完全寛解I型への到達率および長期予後の改善が示されている<sup>51)</sup>。しかし、高齢者における治療効果に関しては症例報告にとどまっており、今後の検討を要する。

## 4. 膜性腎症

今回の調査で膜性腎症は、65歳以上の一次性ネフローゼ症候群258例の57.0%を占めるとともに、一次性膜性腎症277例の53.1%(147例:男75例,女72例)が65歳以後の高齢発症であった。さらに、60歳以後では年齢が進むに従ってネフローゼ症候群合併頻度(60歳代147例, 66.7%; 70歳代104例, 70.2%; 80歳以後25例, 80%)が高くなった。前回の班研究調査では、60歳以上(相対危険度1.98, 95%信頼区間1.20~3.28,  $p=0.008$ )が有意な腎不全危険因子であると指摘されており、本症の治療において高齢者の取り扱いが重要である<sup>7)</sup>。同じく、欧米でも予後危険因子(50歳以上, 男性, ネフローゼ症候群・特に尿蛋白8~10g/日以上, 血清クレアチニン値上昇)として年齢の要素が確認されている<sup>238)</sup>。以上より、本症の疫学的・臨床的背景から、膜性腎症の治療で述べられた治療指針が高齢者においても適用される。

尿蛋白減少を目的にアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体(AT1)拮抗薬の使用とスタチンなどの脂質異常症治療薬、抗血小板薬などによる保存的治療が基本となる。さらに、ステロイド治療を基本とする免疫抑制療法を行う。この治療選択に関して、わが国と欧米との間に異なる部分がある(108頁参照)。米国・カナダ(Cattranら)ではハイリスク(3カ月以上持続する尿蛋白8g/日以上)の重度のネフローゼ症状もしくは正常以下の腎機能あるいは持続する腎機能低下)もしくは中等度リスク(腎機能の変化を問わず6カ月以上持続する尿蛋白4g/日以上)のネフローゼ症状)に対して、保存的治療に加えて免疫抑制治療の選択が勧められている<sup>234)</sup>。

いずれの治療指針でも高齢者における治療の変更について具体的提言はなく、今後の課題となっている。

## 今後の研究課題

- 1) わが国における高齢者ネフローゼ症候群の実態について調査し、適切な治療法を検討する。

## 文 献

- Muller F. Korreferet. Morbus Brightii, Verhandl. Deut Path GesellMerano 1905 ; 9 : 64-99.
- Volhard F, Fahr T. Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin, 1914 : 33-35.
- Sharpstone P, Ogg CS, Cameron JS. Nephrotic syndrome due to primary renal disease in adults : II. A controlled trial of prednisolone and azathioprine. Br Med J 1969 ; 2 (5656) : 535-539.
- 上田 泰. 総括研究報告. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和 48 年度研究業績. 1974 : 7-9.
- 東條静夫. 治療・予後分科会まとめ. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和 49 年度研究業績. 1975 : 88-89.
- 堺 秀人. 進行性腎障害調査研究班 平成 10 年度研究業績. 1999 : 55-65.
- 堺 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 椎木英夫, 西 慎一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 751-761.
- Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, Yokoyama H, Nishi S, Tomino Y, Kurokawa K, Sakai H. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 2004 ; 65 : 1400-1407.
- Report of the International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. J Pediatr 1981 ; 98 : 561-564.
- Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. Kidney Int 2007 ; 72 : 1429-1447.
- Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1899-1904.
- Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int 1999 ; 56 : 2220-2226.
- Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy. definition and relevance of a partial remission. Kidney Int 2004 ; 66 : 1199-1205.
- Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, Manno C, Viola BF, Pasquali S, Mandolfo S, Messa P. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 233-240.
- Ballarin J, Poveda R, Ara J, Pérez L, Calero F, Grinyó JM, Romero R. Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil : results of a pilot study. Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 3196-3201.
- Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein : creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. BMJ 1998 ; 316 (7130) : 504-509.
- Beatty OL, Ritchie CM, Bell PM, Hadden DR, Kennedy L, Atkinson AB. Microalbuminuria as identified by a spot morning urine specimen in non-insulin-treated diabetes : an eight-year follow-up study. Diabet Med 1995 ; 12 : 261-266.
- 渡辺 毅. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 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(松尾清一主任研究者). 2010 : 35-43.
- 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, 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(松尾清一主任研究者). 2010 : 23-34.
- Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int 1997 ; 59(Suppl) : S21-S27.
- Koomans HA, Kortlandt W, Geers AB, Dorhout Mees EJ. Lowered protein content of tissue fluid in patients with the nephrotic syndrome : observations during disease and recovery. Nephron 1985 ; 40 : 391-395.
- Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome : a controversial pathophysiological concept. Nephron 1984 ; 36 : 201-211.
- Vande Walle JG, Donckerwolcke RA, van Isselt JW, Derckx FH, et al. Volume regulation in children with early relapse of minimal-change nephrosis with or without hypovolaemic symptoms. Lancet 1995 ; 346 : 148-152.
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1202-1211.
- 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 2009.
- 日本腎臓学会. 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.
- 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2009, 東京 : 東京医学社, 2009.
- Brater DC. Diuretic therapy. N Engl J Med 1998 ; 339 : 387-395.
- Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 2002 ; 13 : 798-805.
- Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger

- J, Franek E, Ritz E. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1995 ; 55 : 629-634.
31. Akcicek F, Yalniz T, Basci A, Ok E, Mees EJ. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome : is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ* 1995 ; 310 : 162-163.
32. Inoue M, Okajima K, Itoh K, Ando Y, Watanabe N, Yasaka T, Nagase S, Morino Y. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 198-203.
33. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 1100-1105.
34. Ostermann M, Alvarez G, Sharpe MD, Martin CM. Frusemide administration in critically ill patients by continuous compared to bolus therapy. *Nephron Clin Pract* 2007 ; 107 : c70-76.
35. Rybak LP. Furosemide ototoxicity : clinical and experimental aspects. *Laryngoscope* 1985 ; 95 : 1-14.
36. Perico N, Remuzzi G. Edema of the nephrotic syndrome : the role of the atrial peptide system. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 355-366.
37. Koomans HA, Geers AB, vd Meiracker AH, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Effects of plasma volume expansion on renal salt handling in patients with the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1984 ; 4 : 227-234.
38. Yoshimura A, Inui K, Nemoto T, Uda S, Sugeno Y, Watanabe S, Yokota N, Taira T, Iwasaki S, Ideura T. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol* 1992 ; 37 : 109-114.
39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462.
40. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851-860.
41. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997 ; 349 : 1857-1863.
42. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, de Zeeuw D, Remuzzi G, Kamper AL, Levey AS. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1959-1965.
43. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 542-551.
44. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
45. Grekas D, Alivannis P, Kalkou H, Syrganis C, Tourkantonis A. Are antiplatelet agents of value in the treatment of chronic glomerular disease? *Nephrol Dial Transplant* 1987 ; 2 : 377-379.
46. Taji Y, Kuwahara T, Shikata S, Morimoto T. Meta-analysis of antiplatelet therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 268-273.
47. Wheeler DC. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome : the therapeutic role of statins. *J Nephrol* 2001 ; 14 (Suppl 4) : S70-75.
48. van Dokkum RP, Henning RH, de Zeeuw D. Statins cholesterol, blood pressure and beyond. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2351-2353.
49. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes : a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2006-2016.
50. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res* 2010 ; 61 : 58-61.
51. Muso E, Mune M, Fujii Y, Imai E, Ueda N, Hatta K, Imada A, Takemura T, Miki S, Kuwahara T, Takamitsu Y, Tsubakihara Y ; K-FLAT study group. Significantly rapid relief from steroid-resistant nephrotic syndrome by LDL apheresis compared with steroid monotherapy. *Nephron* 2001 ; 89 : 408-415.
52. Muso E, Nishizawa Y, Saito T, Mune M, Hirano T, Hattori M, Yorioka N, Sugiyama S, Watanabe T, Kimura K, Yokoyama H, Sato H, Saito T. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis (LDL-A) on refractory nephrotic syndrome (NS) due to focal glomerulosclerosis (FGS). *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 341-344.
53. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 572-577.
54. Maroni BJ, Staffeld C, Young VR, Manatunga A, Tom K. Mechanisms permitting nephrotic patients to achieve nitrogen equilibrium with a protein-restricted diet. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2479-2487.
55. The Merk Manuals <http://www.merck.com/mmpe/index.html>.
56. 日本腎臓学会. 腎疾患患者の生活指導・食事療法ガイドライン. *日腎会誌* 1997 ; 39 : 1-37.
57. Poortmans JR, Vanderstraeten J. Kidney function during exercise in healthy and diseased humans. An update. *Sports Med* 1994 ; 18 : 419-437.

58. Miura H, Fukui H, Hayano K, Otsuka Y, Hattori S. A case of minimal change nephrotic syndrome associated with acute renal failure after excessive exercise. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993 ; 35 : 387-391.
59. 佐藤文三. ステロイドの薬理学. 佐藤文三(編)ステロイド薬の選び方と使い方. 東京:南江堂, 1999 : 9-24.
60. Yan K, Kudo A, Hirano H, Watanabe T, Tasaka T, Kataoka S, Nakajima N, Nishibori Y, Shibata T, Kohsaka T, Higashihara E, Tanaka H, Watanabe H, Nagasawa T, Awa S. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 65-73.
61. 小林 豊. ステロイド薬. 槇野博史(編)プラクティカル内科シリーズ 10 腎炎・ネフローゼ. 東京:南江堂, 2000 : 53-60.
62. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, Della Volpe M, Perfumo F, Petrone P, Picca M, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 ; 291 : 1305-1308.
63. Palmer SC, Nand K, Strippoli GF. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (1) : CD001537, 2008.
64. 東條静雄, 本田西男, 成田光陽, 酒井 紀, 伊藤隆太. スレプタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(第三相 2 重盲検試験). *腎と透析* 1994 ; 36 : 1053-1064.
65. 東條静雄, 本田西男, 成田光陽, 酒井 紀, 伊藤隆太. スレプタン酸メチルプレドニゾロン(U-67, 590A)の成人原発ネフローゼ症候群に対する臨床評価(後期第二相 2 重盲検試験). *腎と透析* 1994 ; 36 : 647-660.
66. 川合真一. ステロイドの種類, 代謝動態, 相互作用. 川合真一(編)ステロイドの上手な使い方. 東京:永井書店, 2004 : 16-22.
67. 近藤大介, 上野光博, 西 慎一, 成田一衛, 下条文武. ステロイド薬の適応と使い方. *内科* 2004 ; 94 : 41-45.
68. 折茂 肇. ステロイド性骨粗鬆症. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. 2006 : 106-107.
69. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 坂井田 功, 田中栄司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝真彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 国土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷幸太郎. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝炎疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009 ; 50 : 38-42.
70. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, Chang JM, Choi HY, Campbell KN, Kim K, Reiser J, Mundel P. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med* 2008 ; 14 : 931-938.
71. Mathieson PW. Proteinuria and immunity--an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2492-2494.
72. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, Ghio L, Lusvardi E, Gusmano R, Locatelli F, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1377-1384.
73. Braun N, Schmutzler F, Lange C, Perna A, Remuzzi G, Risler T, Willis NS. Immunosuppressive treatment for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16 ; (3) : CD003233.
74. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy : a randomized trial. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1484-1490.
75. Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3127-3132.
76. 高久史磨, 杉町圭蔵, 北村惣一郎, 内山 充, 乾 賢一(監):シクロスポリン, 日本医薬品集 医療薬 2011 年版. 東京:じほう, 2010 : 1095-1102.
77. Shirai S, Yasuda T, Tsuchida H, Kuboshima S, Konno Y, Shima Y, Sato T, Hatta S, Masuhara K, Kimura K. Preprandial microemulsion cyclosporine administration is effective for patients with refractory nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 123-129.
78. Kusaba T, Konno Y, Hatta S, Fujino T, Yasuda T, Miura H, Sasaki H, Okabayashi J, Murao M, Sakurada T, Imai G, Shirai S, Kuboshima S, Shima Y, Ogimoto G, Sato T, Masuhara K, Kimura K. More stable and reliable pharmacokinetics with preprandial administration of cyclosporine compared with postprandial administration in patients with refractory nephrotic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005 ; 25 : 52-58.
79. Takeda A, Horike K, Onoda H, Ohtsuka Y, Yoshida A, Uchida K, Morozumi K. Benefits of cyclosporine absorption profiling in nephrotic syndrome : preprandial once-daily administration of cyclosporine microemulsion improves slow absorption and can standardize the absorption profile. *Nephrology* 2007 ; 12 : 197-204.
80. 齊藤喬雄, 岩野正之, 佐藤 博, 西 慎一, 松本紘一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在, 片岡泰文, 武曾恵理, 笹富佳江, 小河原 悟, 首藤英樹, 渡辺真穂, 上野雅代. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究. 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(松尾清一主任研究者). 2010 : 99-109.
81. 武田朝美, 両角國男. カルシニューリンインヒビター. *腎と透析* 2005 ; 59 増刊号 : 242-246.
82. 打田和治. シクロスポリン血中濃度測定精度管理結果報告. *今日の移植* 2009 ; 22 : 632-638.
83. Tang S, Tang AW, Tam MK, Ho YW. Use of tacrolimus in

- steroid-and cyclophosphamide-resistant minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : E13-15.
84. 萩原大二郎, 塩田浩平. プログラフの妊娠時使用経験. 今日  
の移植 2004 ; 17 : 451-455.
85. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C ; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 36-44.
86. Doi T, Masaki T, Shiraki N, Kawai T, Yorioka N. Oral mizoribine pulse therapy for steroid-dependent focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2008 ; 69 : 433-435.
87. Shibasaki T, Koyama A, Hishida A, Muso E, Osawa G, Yamabe H, Shiiki H, Makino H, Sato H, Ishikawa I, Maeda K, Tomita K, Arakawa M, Ishida M, Sato M, Nagase M, Kashihara N, Yorioka N, Koike T, Saito T, Harada T, Mitarai T, Sugisaki T, Nagasawa T, Tomino Y, Nojima Y, Kobayashi Y, Sakai O. A randomized open-label comparative study of conventional therapy versus mizoribine onlay therapy in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome (postmarketing survey). *Clin Exp Nephrol* 2004 ; 8 : 117-126.
88. 斉藤喬雄, 岩野正之, 佐藤 博, 西 慎一, 松本紘一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在, 片岡泰文, 武曾恵理, 笹富佳江, 小河原 悟, 首藤英樹, 安部泰弘, 伊藤建二, 渡辺真穂, 上野雅代. 難治性ネフローゼ症候群の治療に関する研究, 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)難治性ネフローゼ症候群分科会分担研究報告書. 2011.
89. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1098-1114.
90. Appel AS, Appel GB. An update on the use of mycophenolate mofetil in lupus nephritis and other primary glomerular diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009 ; 5 : 132-142.
91. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 862-875.
92. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Steinberg AD, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 248-257.
93. Imai H, Kodama T, Yasuda T, Nakamoto Y, Miura AB. Inverse relationship between serum cholinesterase activity and the administration of cyclophosphamide : an index of cyclophosphamide therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1240-1249.
94. Cox R, Goorha S, Irving CC. Inhibition of DNA methylase activity by acrolein. *Carcinogenesis* 1988 ; 9 : 463-465.
95. Bryant BM, Jarman M, Ford HT, Smith IE. Prevention of isophosphamide-induced urothelial toxicity with 2-mercaptoethane sulphonate sodium (mesnum) in patients with advanced carcinoma. *Lancet* 1980 ; 2(8196) : 657-659.
96. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, Spinolo J, Armitage JO. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation : a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1306-1310.
97. 血管炎症候群の診療ガイドライン (Guideline for Management of Vasculitis Syndrome, JCS 2008). *Circulation Journal* 2008 ; 72(SupplIV) : 1254-1310.
98. Ruggenti P, Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Gagliardini E, Conti S, Gaspari F, Marchetti G, Abbate M, Remuzzi G. Effects of rituximab on morphofunctional abnormalities of membranous glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 1652-1659.
99. Sawara Y, Itabashi M, Kojima C, Tabata H, Kamei D, Kawanishi K, Moriyama T, Sugiura H, Tsukada M, Takei T, Ogawa T, Yoshida T, Arai J, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Successful therapeutic use of a single-dose of rituximab on relapse in adults with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2009 ; 72 : 69-72.
100. Hofstra JM, Deegens JK, Wetzels JF. Rituximab : effective treatment for severe steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2100-2102.
101. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1296-1305.
102. Ordoñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 638-642.
103. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL ; for the Lipids and Renal Disease Progression Meta-analysis Study Group. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease : a metanalysis. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 260-269.
104. Tonelli M, Moyé L, Sacks F, Cole T, Curham G. Effect of pravastatin on loss of renal function in patients with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 1605-1613.
105. Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004 ; 62 : 245-259.
106. Yashiro M, Muso E, Shio H, Sasayama S. Amelioration of hypercholesterolaemia by HMG-CoA reductase inhibitor (Pravastatin) improved platelet hyperaggregability in nephrotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 1842-1843.
107. Rayner BL, Byrne MJ, van Zyl Smit R. A prospective clinical

- cal trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatin and diet, versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996 ; 46 : 219-224.
108. Dogra GK, Watts GF, Herrmann S, Thomas MA, Irish AB. Statin therapy improves brachial artery endothelial function in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 550-555.
  109. Ogi M, Yokoyama H, Tomosugi N, Hisada Y, Ohta S, Takaeda M, Wada T, Naito T, Ikeda K, Goshima S, Takasawa K, Kobayashi K. Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 427-436.
  110. Taube D, Chapman S, Brown Z, Williams DG. Depression of normal lymphocyte transformation by sera of patients with minimal change nephropathy and other forms of nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1981 ; 15 : 286-290.
  111. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1997 ; 46(RR-8) : 1-24.
  112. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2000 ; 49(RR-9) : 1-35.
  113. Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J, Gurgui M, Rodriguez-Hernandez MJ, Aguado JM, Echaniz A. Pneumonia after heart transplantation : a multi-institutional study. Spanish Transplantation Infection Study Group. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : 324-331.
  114. Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection. Update and review. *Arch Pathol Lab Med* 2004 ; 128 : 1023-1027.
  115. Gerrard JG. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-negative immunocompromised adults. *Med J Aust* 1995 ; 162 : 233-235.
  116. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome : associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996 ; 71 : 5-13.
  117. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2487-2498.
  118. Saito K, Nakayama S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Nakatsuka K, Adachi T, Tanaka Y. Detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification in patients with connective tissue diseases : re-evaluation of clinical features of *P. carinii* pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2004 ; 43 : 479-485.
  119. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis spp.* in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2004 ; 17 : 770-782.
  120. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 1098-1107.
  121. 日本結核病学会(編). 結核診療ガイドライン. VI. 潜在性結核感染症, 東京 : 南江堂, 2006 : 89-107.
  122. Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 429-439.
  123. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis : acute and chronic. *Am J Med* 1980 ; 69 : 819-827.
  124. Cheng SC, Huang WS, Wang YF, Yang SP, Lin YF. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 2000 ; 25 : 167-172.
  125. Glasscock RJ. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome : a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2221-2225.
  126. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008 ; 121 : 226-230.
  127. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, Navis G, van der Meer J. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome : results from a large retrospective cohort study. *Circulation* 2008 ; 117 : 224-230.
  128. Wass VJ, Jarrett RJ, Chilvers C, Cameron JS. Does the nephrotic syndrome increase the risk of cardiovascular disease? *Lancet* 1979 ; 2 : 664-667.
  129. Sarasin FP, Schifferli JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 578-585.
  130. Bramham K, Hunt BJ, Goldsmith D. Thrombophilia of nephrotic syndrome in adults. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009 ; 7 : 368-372.
  131. 鶴田悠木, 新田孝作. ネフローゼ症候群 : 診断と治療の進歩. I. 基礎と病態. 2. 合併症と対策. 日内会誌 2009 ; 98 : 993-997.
  132. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン第2版, 2009.
  133. Ganeval D, Fischer AM, Barre J, Pertuiset N, Dautzenberg MD, Jungers P, Houin G. Pharmacokinetics of warfarin in the nephrotic syndrome and effect on vitamin K-dependent clotting factors. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 75-80.
  134. Al-Momen AK, Al-Abdul-Kareem H. Potentiation of the action of warfarin by bezafibrate in patients with the nephrotic syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 1994 ; 5 : 12-16.
  135. Rostoker G, Durand-Zaleski I, Petit-Phar M, Ben Maadi A, Jazaerli N, Radier C, Rahmouni A, Mathieu D, Vasile N, Rosso J, et al. Prevention of thrombotic complications of the nephrotic syndrome by the low-molecular-weight heparin enoxaparin. *Nephron* 1995 ; 69 : 20-28.



136. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J Jr. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966 ; 64 : 41-51.
137. Row PG, Cameron JS, Turner DR, Evans DJ, White RH, Ogg CS, Chantler C, Brown CB. Membranous nephropathy. Long-term follow-up and association with neoplasia. *Q J Med* 1975 ; 44 : 207-239.
138. Cahen R, Francois B, Trollet P, Gilly J, Parchoux B. Aetiology of membranous glomerulonephritis : a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 757-758.
139. Jefferson JA, Couser WG. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and secondary causes. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 400-405.
140. Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 5-10.
141. Zeng CH, Chen HM, Wang RS, Chen Y, Zhang SH, Liu L, Li LS, Liu ZH. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 691-698.
142. 矢野孝明, 若林久男, 赤本伸太郎, 谷内田真一, 岡野圭一, 白杵尚志, 前田 肇. ネフローゼ症候群を合併した消化器悪性腫瘍に対して外科的治療を施行した5例の検討. *日消外会誌* 2006 ; 39 : 1627-1631.
143. Kramer P, Sizoo W, Twiss EE. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Report of five cases and review of the literature. *Neth J Med* 1981 ; 24 : 114-119.
144. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, Abtahi M, Sotto JJ, Delmer A, Boue F, Nochy D, Brousse N, Delarue R, Remy P, Ronco P, Sahali D, Lang P, Hermine O. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma : report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 2251-2260.
145. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekblom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis : risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1307-1311.
146. Queille S, Luron L, Spatz A, Avril MF, Ribrag V, Duvillard P, Hiesse C, Sarasin A, Armand JP, Daya-Grosjean L. Analysis of skin cancer risk factors in immunosuppressed renal transplant patients shows high levels of UV-specific tandem CC to TT mutations of the p53 gene. *Carcinogenesis* 2007 ; 28 : 724-731.
147. Lewis EJ, Busch GJ, Schur PH. Gamma G globulin subgroup composition of the glomerular deposits in human renal diseases. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 1103-1113.
148. Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, Suehiro F, Hamashima Y. Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1984 ; 58 : 57-62.
149. Imai H, Hamai K, Komatsuda A, Ohtani H, Miura AB. IgG subclasses in patients with membranoproliferative glomerulonephritis, membranous nephropathy, and lupus nephritis. *Kidney Int* 1997 ; 51 : 270-276.
150. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 302-310.
151. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, Kigawa A, Sawada K, Imai H. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 574-579.
152. Andreucci M, Federico S, Andreucci VE. Edema and acute renal failure. *Semin Nephrol* 2001 ; 21 : 251-256.
153. Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 221-224.
154. Mandal AK, Baig M, Koutoubi Z. Management of acute renal failure in the elderly. Treatment options. *Drugs Aging* 1996 ; 9 : 226-250.
155. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 2223-2229.
156. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008 ; 336 : 1185-1189.
157. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 1999 ; 82 : 205-213.
158. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, Morita S, Eto T, Tanaka K. Minimal change nephrotic syndrome in adults : response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 687-692.
159. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, Ikeda K, Tanaka H, Fujimi S. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 503-512.
160. Takei T, Koike M, Suzuki K, Shirota S, Itabashi M, Ohtsubo S, Sugiura H, Suzuki K, Kojima C, Takahashi M, Ino J, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Yumura W, Nitta K. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 214-217.
161. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular diseases. In : Brenner BM (ed) *Brenner & Rector's the kidney* 8th ed, Philadelphia : Saunders Elsevier, 2008 : 995-1000.
162. Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G. Adult minimal-change disease : clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 445-453.
163. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome : a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1215-1223.
164. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J*

- 1970 ; 3 : 421-426.
165. Coggins CH. Adult minimal change nephropathy : experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986 ; 97 : 18-26.
  166. Tse KC, Lam MF, Yip PS, Li FK, Choy BY, Lai KN, Chan TM. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults : steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1316-1320.
  167. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Lancet* 1988 ; 1(8582) : 380-383.
  168. Ehrlich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993 ; 152 : 357-361.
  169. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2192-2201.
  170. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Nagaoka Y, Takeguchi F, Tomaru R, Iwasawa H. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med* 2004 ; 43 : 668-673.
  171. Lee HY, Kim HS, Kang CM, Kim SG, Kim MJ. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis : a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995 ; 43 : 375-381.
  172. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, Lama G, Zarcchello G, Confalonieri R, Altieri P, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome : a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993 ; 8 : 1326-1332.
  173. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A : minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 1991 ; 35(Suppl) : S37-S42.
  174. Cade R, Mars D, Privette M, Thompson R, Croker B, Peterson J, Campbell K. Effect of long-term azathioprine administration in adults with minimal-change glomerulonephritis and nephrotic syndrome resistant to corticosteroids. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 737-741.
  175. 吉澤亜人, 鈴木寿英, 上松瀬勝男, ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する LDL-アフェレシスの有効性に関する検討. *日腎会誌* 2003 ; 45 : 25-31.
  176. Buemi M, Nostro L, Crasci E, Barilla A, Cosentini V, Aloisi C, Sofi T, Campo S, Frisina N. Statins in nephrotic syndrome : a new weapon against tissue injury. *Med Res Rev* 2005 ; 25 : 587-609.
  177. Gheith OA, Sobh MA, Mohamed Kel-S, El-Baz MA, El-Husseini F, Gazarin SS, Ahmed HA, Rasem MW, Amer GM. Impact of treatment of dyslipidemia on renal function, fat deposits and scarring in patients with persistent nephrotic syndrome. *Nephron* 2002 ; 91 : 612-619.
  178. Charlesworth JA, Gracey DM, Pussell BA. Adult nephrotic syndrome : non-specific strategies for treatment. *Nephrology (Carlton)* 2008 ; 13 : 45-50.
  179. D'Agati VD, Fogo A, Bruijn J, Jennette JC. Pathological classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 368-382.
  180. D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis : Lessons from animal models. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 399-406.
  181. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, Farrington MK, Creazzo T, Hawkins AF, Daskalakis N, Kwan SY, Ebersviller S, Burchette JL, Pericak-Vance MA, Howell DN, Vance JM, Rosenberg PB. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005 ; 308(5729) : 1801-1804.
  182. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden BW, Oleksyk T, McKenzie LM, Kajiyama H, Ahuja TS, Berns JS, Cho ME, Dart RA, Kimmel PL, Korbet SM, Michel DM, Mokrzycki MH, Schelling JR, Simon E, Trachtman H, Vlahov D, Winkler CA. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1175-1184.
  183. Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S. Patients with Epstein-Fechtner syndromes owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 207-214.
  184. Marszal J, Saleem MA. The bioactivity of plasma factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron Exp Nephrol* 2006 ; 104 : e1-e5.
  185. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. *Clin Nephrol* 1991 ; 36 : 53-59.
  186. Agarwal SK, Dash SC, Tiwari SC, Bhuyan UN. Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis : a clinicopathological study and response to steroid. *Nephron* 1993 ; 63 : 168-171.
  187. Rydell JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults : presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 534-542.
  188. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged

- treatment improve the prognosis of adults with FSGS? *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 618-625.
189. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 309-317.
190. Korbet SM. The treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Ren Fail* 2000 ; 22 : 685-696.
191. Korbet SM. Treatment of primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 2301-2310.
192. Hari P, Bagga A, Jidani N, Srivastava RN. Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 901-905.
193. Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, Kim MK, Sibley RK. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1143-1152.
194. Chang JW, Yang LY, Wang HH. Low-dose methylprednisolone pulse therapy in Chinese children with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Int* 2007 ; 49 : 349-354.
195. Pena A, Bravo J, Melgosa M, Fernandez C, Meseguer C, Espinosa L, Alonso A, Picazo ML, Navarro M. Steroid-resistant nephrotic syndrome, long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 1875-1880.
196. Heering P, Braun N, Mullejans R, Ivens K, Zauner I, Funfstuck R, Keller F, Kramer BK, Schollmeyer P, Risler T, Grabensee B ; German Collaborative Glomerulonephritis Study Group. Cyclosporin A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 10-18.
197. Meyrier A. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation : when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 487-491.
198. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009 ; 10 : 615-628.
199. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Yata N, Kaneko T, Honda M ; Japanese Study Group of Renal Disease. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 2177-2185.
200. 齊藤喬雄. 難治性ネフローゼ症候群の診断指針改定に向けて. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 224.
201. Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, Sato N, Matsunaga A, Kondo Y, Suzuki J. Mizoribine treatment of young patients with severe lupus nephritis : a clinicopathologic study by the Tohoku Pediatric Study Group. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 110 : c73-79.
202. Tojo K, Sakai S, Miyahara T. Possible therapeutic application of low density lipoprotein apheresis (LDL-A) in conjunction with double filtration plasmapheresis (DFPP) in drug-resistant nephrotic syndrome due to focal glomerular sclerosis. *Jpn J Nephrol* 1988 ; 30 : 1153-1160.
203. Hattori M, Chikamoto H, Akioka Y, Nakakura H, Ogino D, Matsunaga A, Fukazawa A, Miyakawa S, Khono M, Kawaguchi H, Ito K. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1121-1130.
204. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 64-69.
205. Glasscock RJ. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 324-332.
206. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, D'Amico G. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1732-1741.
207. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
208. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G. Prognosis and untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 85-89.
209. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Olié A, Fernández-Vega F, Praga M ; Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 697-704.
210. 高久史磨, 杉町圭蔵, 北村惣一郎, 内山 充, 乾 賢一(監). ミゾリピン, 日本医薬品集 医療薬 2011 年版. 東京 : じほう, 2010 : 2623-2625.
211. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, Valzorio B, Sasdelli M, Pasquali S, Pozzi C, Piccoli G, Lupo A, Segagni S, Antonucci F, Dugo M, Minari M, Scalia A, Pedrini L, Pisano G, Grassi C, Farina M, Bellazzi R. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 444-450.
212. 高久史磨, 杉町圭蔵, 北村惣一郎, 内山 充, 乾 賢一(監). シクロホスファミド水和物, 日本医薬品集 医療薬 2010 年版. 東京 : じほう, 2009 : 1085-1089.
213. Kshirsagar AV, Nachman PH, Falk RJ. Alternative therapy and future intervention for treatment of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 362-372.
214. Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity : long-term trial in renal trans-

- plantation patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 ; 35 (3 Suppl 1) : S7-11.
215. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis : an approach to management. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1077-1093.
216. Cameron JS, Turner DR, Heaton J, Williams DG, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983 ; 74 : 175-192.
217. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 643-656.
218. Neary JJ, Conlon PJ, Croke D, Dorman A, Keogan M, Zhang FY, Vance JM, Pericak-Vance MA, Scott WK, Winn MP. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 2052-2057.
219. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, Botto M, Cassavant TL, Cook HT, de Córdoba SR, Hageman GS, Jokiranta TS, Kimberling WJ, Lambris JD, Lanning LD, Levidiotis V, Licht C, Lutz HU, Meri S, Pickering MC, Quigg RJ, Rops AL, Salant DJ, Sethi S, Thurman JM, Tully HF, Tully SP, van der Vlag J, Walker PD, Würzner R, Zipfel PF. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2447-2456.
220. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 465-470.
221. Daghestani L, Pomeroy C. Renal manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med* 1999 ; 106 : 347-354.
222. Martinelli R, Noblat AC, Brito E, Rocha H. *Schistosoma mansoni*-induced mesangiocapillary glomerulonephritis : influence of therapy. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1227-1233.
223. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, Osawa H, Inuma H, Sasaki T, Kaizuka M, Tamura N, Tsunoda S, Fujita Y. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 220-223.
224. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, Aucouturier P, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits : a distinct entity mimicking immune-complex glomerulonephritis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 85-96.
225. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, Nadasdy T, D'Agati VD. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2055-2064.
226. Masai R, Wakui H, Togashi M, Maki N, Ohtani H, Komatsuda A, Sawada K. Clinicopathological features and prognosis in immunoglobulin light and heavy chain deposition disease. *Clin Nephrol* 2009 ; 71 : 9-20.
227. Ahmed M, Solangi K, Abbi R, Adler S. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy : an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 848-852.
228. Suzuki J, Suzuki S, Nozawa R, Kawasaki Y, Suzuki H. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hereditary deficiency of the 4th component of complement. *Clin Nephrol* 2003 ; 60 : 279-283.
229. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatic C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 436-439.
230. Donadio JV Jr, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 14 : 445-451.
231. Little MA, Dupont P, Campbell E, Dorman A, Walshe JJ. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 504-511.
232. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM, Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 123-130.
233. Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF, Lum GM. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I : limited steroid therapy. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1606-1612.
234. Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 619-622.
235. Jones G, Juszcak M, Kingdon E, Harber M, Sweny P, Burns A. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3160-3164.
236. Arneil GC. 164 children with nephrosis. *Lancet* 1961 ; 18 : 1103-1110.
237. 日本腎臓学会(編). CKD 診療ガイドライン 2009, 20. 高齢者の CKD 診療 : 6. 高齢者と腎移植. 東京 : 東京医学社, 2009 : 247-248.
238. Cattran D. Management of membranous nephropathy : when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1188-1194.