

表 2 JNSCSのアウトカム

(1) 尿蛋白予後
不完全寛解Ⅱ型(尿蛋白<3.5 g/day, あるいは尿蛋白/クレアチニン比<3.5)
不完全寛解Ⅰ型(尿蛋白<1.0 g/day, あるいは尿蛋白/クレアチニン比<1.0)
完全寛解(尿蛋白<0.3 g/day, あるいは尿蛋白/クレアチニン比<0.3)
再発(完全寛解に至った後に2~3回以上持続する尿蛋白 \geq 1.0 g/day, あるいは尿蛋白/クレアチニン比 \geq 1.0)
(2) 腎機能予後
末期腎不全
血清クレアチニンの2倍化
血清クレアチニンの1.5倍化
(3) 生命予後
(4) 合併症
入院加療を必要とする感染症
入院加療を必要とする動静脈血栓症
入院加療を必要とする心脳血管性疾患
入院加療を必要とする末梢血管疾患
抗糖尿病薬を必要とする糖尿病
無菌性骨壊死の診断
消化性潰瘍の診断
悪性腫瘍の診断

表 3 微小変化ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法(JNSCS)

	九州	中国 四国	近畿	中部	関東	北海道 東北	<i>p</i>
人数	19	10	41	49	30	12	
年齢(歳)	59(39.74)	30(27.69)	37(21.48)	48(35.68)	31(24.51)	34(19.59)	0.011
男性(人 [%])	11(57.9)	6(60.0)	23(56.1)	28(57.1)	17(56.7)	9(75.0)	0.922
免疫抑制療法開始後1カ月以内の投与薬剤							
プレドニゾロン(人 [%])	18(94.7)	10(100.0)	41(100.0)	47(97.9)	28(97.9)	12(100.0)	0.465
静注メチルプレドニゾロン(人 [%])	2(10.5)	5(50.0)	18(43.9)	11(22.9)	4(13.3)	6(50.0)	0.004
シクロスポリン(人 [%])	1(5.3)	3(30.0)	3(7.3)	4(10.4)	7(23.3)	3(25.0)	0.093
リキシマブ(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(6.7)	1(8.3)	0.076
ミゾリピン(人 [%])	0(0.0)	1(10.0)	1(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0.061
シクロホスファミド(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0.138
タクロリムス(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0.138
ミコフェノール酸モフェチル(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(8.3)	0.138

中央値(25%, 75%).

ある(静注メチルプレドニゾロン $p=0.004$, シクロホスファミド $p=0.093$). 北海道・東北, 近畿, 中国・四国地方では約半数の症例に静注メチルプレドニゾロンが投与されていたが, 九州および関東地方では約1割にすぎなかった。

膜性腎症に対する免疫抑制療法(表4)

JNSCSに登録された膜性腎症158例のうち, 136例に免疫抑制療法が施行された。表4は欠損値を有する2例を除外した134例において, 免疫抑制療法開始後1カ月以内に投与されたステロイド・免疫抑制薬である。微小変化型ネフローゼ症

候群と同様に, プレドニゾロンの併用薬として比較的投与頻度が高い薬剤は静注メチルプレドニゾロンとシクロスポリンであった。シクロスポリンの投与率は地域を問わず約40%前後であった。その一方, たいへん興味深いのは静注メチルプレドニゾロンの投与率である。北海道・東北地方で約50%, 近畿および中部地方で約20%, 九州および関東地方ではまったく投与されておらず, 明確な地域差が認められた。

以上より, 微小変化型ネフローゼ症候群および膜性腎症に対する初期治療として地域差がもっとも大きい免疫抑制療法, 換言すればいまだコンセ

表 4 膜性腎症に対する免疫抑制療法 (JNSCS)

	九州	中国 四国	近畿	中部	関東	北海道 東北	p
人数	14	9	24	44	22	21	14
年齢(歳)	69(57.72)	64(59.68)	72(66.78)	67(59.73)	63(59.71)	61(52.64)	0.034
男性(人 [%])	7(50.0)	6(66.7)	12(50.0)	27(61.4)	10(45.5)	13(61.9)	0.735
免疫抑制療法開始後 1 カ月以内の投与薬剤							
プレドニゾロン(人 [%])	14(100.0)	9(100.0)	24(100.0)	41(93.2)	20(90.9)	19(90.5)	0.402
静注メチルプレドニゾロン(人 [%])	0(0.0)	1(11.1)	4(16.7)	9(20.5)	0(0.0)	11(52.4)	<0.001
シクロスポリン(人 [%])	7(50.0)	4(44.4)	11(45.8)	23(52.3)	7(31.8)	8(38.1)	0.789
リツキシマブ(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
ミゾリピン(人 [%])	1(7.1)	2(22.2)	2(8.3)	4(9.1)	1(4.5)	0(0.0)	0.061
シクロホスファミド(人 [%])	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.3)	4(19.0)	0.007
タクロリムス(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	1.000
ミコフェノール酸モフェチル(人 [%])	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

中央値(25%, 75%).

ンサスが形成されていない治療介入として注目すべきなのは静注メチルプレドニゾロンであり、今後その有効性を評価すべき治療介入のひとつではないであろうか。

成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する静注メチルプレドニゾロンのエビデンス

成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する静注メチルプレドニゾロンの効果を評価した研究は、これまでにいくつか報告されている。Imbasciatiらのイタリアの研究グループは、小児67例と成人22例の微小変化型ネフローゼ症候群89例を対象にしたランダム化比較試験において静注メチルプレドニゾロン+経口プレドニゾロン併用療法と経口プレドニゾロン単独療法の寛解促進効果を比較し、小児では認められた併用療法の早期寛解効果が成人では認められなかったことを報告している¹⁾。Fukudomeらの研究グループは、成人微小変化型ネフローゼ症候群81例を対象とした後ろ向きコホート研究において、併用療法は単独療法と比較して寛解が早く、また再発率も高いことを報告している²⁾。両研究はいずれも併用療法と単独療法の経口プレドニゾロンの投与量が異なっているため、併用療法と単独療法を単純に比較することができず、その結果の解釈は難しい。東條などの研究グループは、微小変化型ネフローゼ症候群81例および膜性糸球体腎炎44例を対象としたランダム化二重盲検試験において、メチルプレド

ニゾロン0.4 g 3日間+経口プレドニゾロン30 mg 25日間(以後、適宜漸減中止)併用療法と経口プレドニゾロン30 mg 25日間単独療法の12週間の尿蛋白減少効果を評価した³⁾。膜性腎症では併用療法の尿蛋白減少効果が確認されたが、微小変化型ネフローゼ症候群では尿蛋白減少傾向が認められたものの、統計学的に有意ではなかった。本研究では12週間後の微小変化型ネフローゼ症候群のプラセボ群の寛解率が低いため(約50%)、巣状分節性糸球体硬化症などのステロイド抵抗性疾患が多く含まれていた可能性を否定できない。Shinzawaらの大阪大学の研究グループは、15歳以上の微小変化型ネフローゼ症候群125例を対象とした後ろ向きコホート研究STOP-MCD (STudy of Outcomes and Practice Patterns of Minimal Change Disease)において、単独療法群と比較して併用療法群の寛解が早く、再発率も低いことを報告している⁴⁾。同研究は静注メチルプレドニゾロン以外の観察期間中の免疫抑制療法が単独療法群と併用療法群においてほぼ同等であることを示しているが、あくまでも後ろ向きコホート研究であり、非測定項目によるバイアスの影響を否定できない。

上記の4報告はいずれも何らかの問題を抱えており、現時点において成人微小変化型ネフローゼ症候群に対する静注メチルプレドニゾロンの有効性について一定の結論を導き出すことは難しいといわざるをえない。

おわりに

KDIGO ガイドラインおよび「ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014」のいずれのガイドラインも、一次性ネフローゼ症候群に対する治療のステートメントの推奨度はいずれも高くなく、現時点ではエビデンスが十分ではないことを示している。

本稿ではおもに初回治療についてのみ言及したが、再発例に対する治療も同様の状態である。今後、わが国の診療パターンを反映する良質のエビデンスが数多く作成され、一次性ネフローゼ症候群の治療成績が向上することを期待したい。

文献

- 1) Fukudome, K. et al. : Comparison of the effects of

intravenous methylprednisolone pulse versus oral prednisolone therapies on the first attack of minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrology*, **17**(3) : 263-268, 2012.

- 2) Imbasciati, E. et al. : Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *BMJ*, **291**(6505) : 1305-1308, 1985.
- 3) 東條静夫・他 : スレブタン酸メチルプレドニゾン (U-67,590 A) の成人原発性ネフローゼ症候群に対する臨床評価 (第三相二重盲検比較試験). 腎と透析, **36**(5) : 1053-1064, 1994.
- 4) Shinzawa, M. et al. : Comparison of methylprednisolone plus prednisolone with prednisolone alone as initial treatment in adult-onset minimal change disease : a retrospective cohort study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **9**(6) : 1040-1048, 2014.

* * *

膜性腎症とPLA2R抗体

Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy



秋山真一(写真左) 丸山彰一(写真右)

Shin'ichi AKIYAMA and Shoichi MARUYAMA

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科

◎特発性膜性腎症は腎糸球体ポドサイトの免疫複合体による細胞傷害が原因となる糸球体腎炎のひとつである。その責任抗原は長らく不明であったが、2009年にBeckらによって特発性膜性腎症の責任抗原のひとつとしてホスホリパーゼA2受容体(PLA2R)が発見された¹⁾。PLA2R抗体は活動型の特発性膜性腎症患者の血中のみに認められ、その濃度は腎機能と相関する。そのため、PLA2R抗体のモニタリングは特発性膜性腎症の鑑別と治療効果の判定に有効であることから、PLA2R抗体測定の特発性膜性腎症診療への今後の活用がおおいに期待されている。



膜性腎症, PLA2R抗体, ホスホリパーゼA2受容体抗体

膜性腎症(MN)のうち、特発性MNは腎糸球体基底膜上皮下に形成される免疫複合体により活性化された補体によるポドサイト傷害が原因となる糸球体腎炎であり、日本では40歳以上のネフローゼ症候群患者の約35%を占める。特発性MNの責任抗原は数十年前から研究されていたにもかかわらず長らく不明であったが、2009年にBeckらは特発性MN患者の血清中IgGと結合するヒト正常糸球体構成蛋白質を非還元条件下でスクリーニングしてポドサイトに発現しているホスホリパーゼA2レセプター(PLA2R)が特発性MNの責任抗原であることを発見した¹⁾。本稿では、MNとPLA2R抗体について概説する。

PLA2R抗体

PLA2Rは分子量180 kDaのI型膜蛋白質で、Macrophage mannose receptorファミリーに属し、その分子内に17個所のジスルフィド結合と2つのN型糖鎖をもつ(図1-A)。PLA2Rの機能はリン脂質からアラキドン酸を生成するホスホリ

パーゼA2の受容体としての役割のほかに、細胞の老化や腫瘍化においても何らかの機能をもつことが報告されている¹⁾。Beckらの報告によると、PLA2R抗体の主要IgGサブクラスはIgG4で(図1-B)、PLA2Rの分子内ジスルフィド結合に支持された立体エピトープを認識している。一方著者らは、日本の特発性MN患者から採取したPLA2R抗体の血清学的特徴について調べた結果、Beckらが報告したアメリカでの結果と一致した(未発表データ)。

PLA2R抗体測定の特発性腎症の臨床的意義

特発性MN患者におけるPLA2R抗体の臨床的意義についても議論されている。PLA2R抗体は活動型の特発性MNに特異的に存在し、寛解後の特発性MN患者や他の腎症患者および健常人からはほとんどみつからない(図1-C)。この特徴は特発性MNの鑑別にとても有用である。MNの診療において特発性と二次性の鑑別は臨床的にたいへん重要である。二次性MNの原因としては、

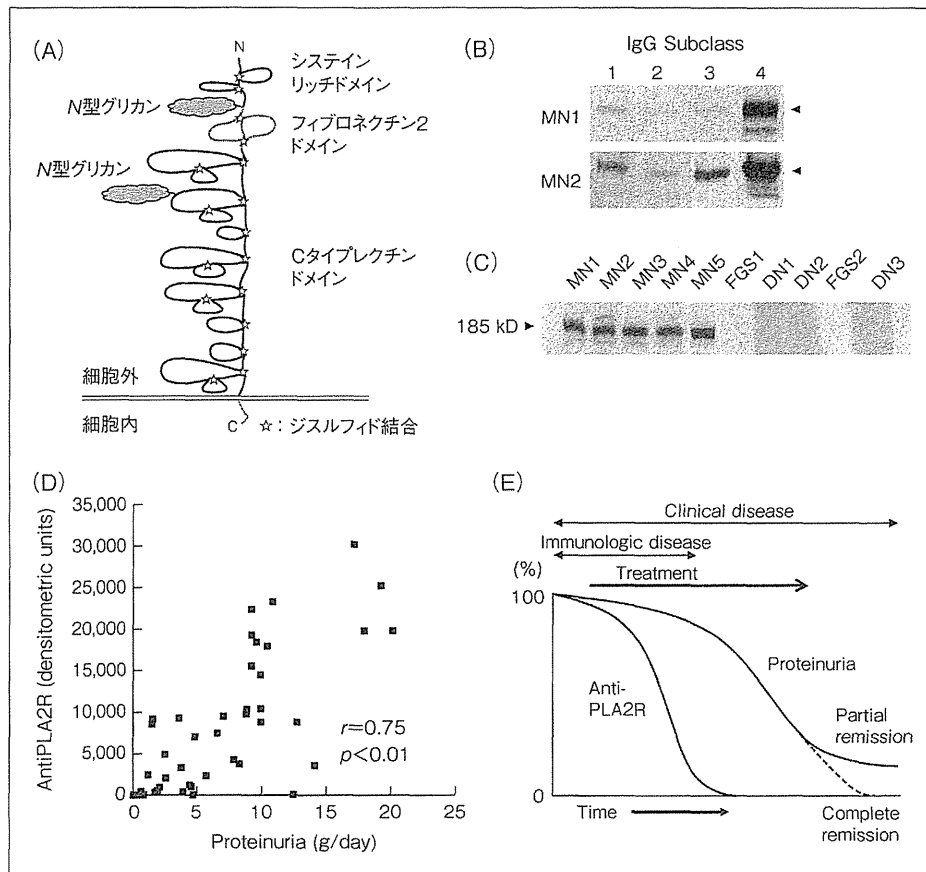


図 1 特発性膜性腎症患者のホスホリパーゼA2レセプター (PLA2R) 抗体の概要

- A : ヒト PLA2R 蛋白質の構造(著者ら作成).
- B : PLA2R 抗体の主要サブクラスは IgG4¹⁾.
- C : PLA2R 抗体は特発性膜性腎症患者のみに存在する¹⁾.
- D : 血中 PLA2R 濃度は尿蛋白量(病勢)と正相関する⁴⁾.
- E : 血中 PLA2R は尿蛋白に先行して変動する⁴⁾.

HBV などの感染症, プシラミンなどの薬剤, SLE, 悪性腫瘍などがあげられる²⁾. とくに, わが国では高齢化が進んでいることから, 悪性腫瘍の診断はますます重要性を増している. 現在, 特発性 MN の診断は除外診断により行われている. すなわち, MN の病理像を確認した後, 二次性膜性腎症の原因をスクリーニングして何も原因がみつからない場合に特発性 MN と診断している. PLA2R 抗体の発見によって特発性 MN を選択的に診断できるようになり, 腎生検に先立って PLA2R 抗体を測定したほうがよいという意見も早くから出ている³⁾. 一方, 血中の PLA2R 抗体量は尿蛋白量と正相関して(図 1-D), 尿蛋白量に時間的に先立って変動すること(図 1-E)が報告されている⁴⁾が, これらの特徴もたいへん重要な臨床的意義を含んでいる. リツキシマブ治療では,

PLA2R 抗体は蛋白尿の寛解に先んじて減少あるいは消失する⁵⁾. このように MN のネフローゼ期には抗体陽性であり, 寛解期には陰性化, 再発時には再度陽性化する. こうした理由から, PLA2R 抗体は鋭敏な病勢判定マーカーとしても利用できることが提唱されている. たとえば, 蛋白尿の消失をまたずに抗体消失をもって免疫抑制剤を減量または中止することで, 過剰な治療が抑制でき, 高齢者患者が多い MN では感染症対策の面で大きな意義がある.

PLA2R抗体の陽性率

著者らは, 日本の未治療 MN 患者における PLA2R 抗体の陽性率を調査した⁶⁾. その結果, PLA2R 抗体の陽性率は特発性 MN 患者で 53% ($n=53/100$) および二次性 MN 患者で 0% ($n=0/31$)

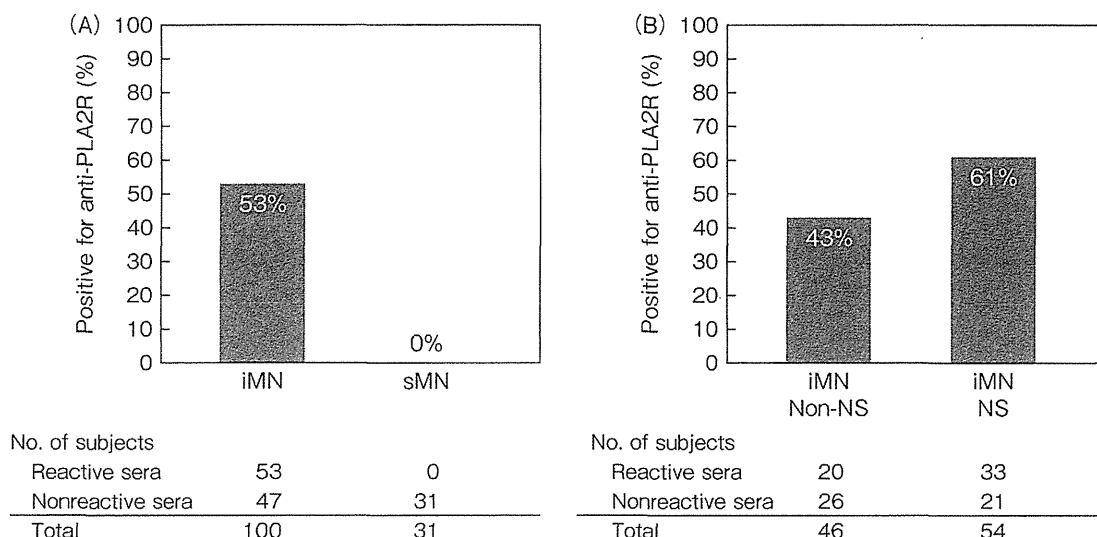


図 2 日本の未治療膜性腎症患者におけるPLA2R抗体の陽性率

A : PLA2R 抗体陽性率は 53% の特発性膜性腎症患者 (iMN) に認められたが, 二次性膜性腎症患者 (sMN) には認められなかった⁶⁾.

B : ネフローゼ症候群状態にある特発性膜性腎症患者では PLA2R 抗体陽性率が 61% に上昇した.

だった(図 2-A). この結果から, 日本人 MN 患者においても PLA2R 抗体は特発性 MN に特異的に存在することが示された. ネフローゼ状態の患者に限定して再計算すると, その陽性率は 61% に上昇した(図 2-B). これまでに各国から報告された未治療患者における PLA2R 抗体陽性率を表 1 に示した. 中国⁷⁾では 98% と著しく高く, ついで, オランダ⁴⁾の 78%, 韓国⁸⁾およびアメリカの 70%¹⁾, ドイツ⁹⁾と日本の 52~53% となっており, 地域間で大きな差異があった. 原因として遺伝的要因, 環境因子, 比較的軽症の段階で診断されるわが国特有の保健および検診制度などが想定されるが, 詳細については今後の課題である.

PLA2R抗体の測定法と標準化

PLA2R 抗体の測定法は, Western blot 法, セルベースアッセイ法, ELISA 法, ALBIA 法などのさまざまな測定プラットフォームが開発されている. それらの測定原理はいずれも共通して担体上に固相化して提示した PLA2R 蛋白質に, 患者血清を反応させ, PLA2R 蛋白質に結合した PLA2R 抗体を抗ヒト IgG 標識二次抗体で検出するものである. 各測定法の特徴を比較すると, 定性性においては Western blot 法が, 定量性においては ELISA 法や ALBIA 法が, 操作性ではセル

表 1 各国の未治療特発性膜性腎症患者における PLA2R抗体陽性率(著者ら作成)

国	PLA2R 抗体陽性率	文献
中国	98% (59/60)	Qin ら ⁷⁾
オランダ	78% (14/18)	Hofstra ら ⁴⁾
韓国	69% (69/100)	Oh ら ⁸⁾
アメリカ	70% (26/37)	Beck ら ¹⁾
ドイツ	52% (52/100)	Hoxha ら ⁹⁾
日本	53% (53/100)	Akiyama ら ⁶⁾

ベースアッセイ法が他の方法に比べて優れている. 特発性 MN を鑑別する目的で PLA2R 抗体を測定するのであれば, 定性性に優れた Western blot 法が最適で, 病勢をモニタリングしたり予後を推定したりする目的であれば, 定量性に優れた ELISA 法が最適である. ちなみに, 著者らの研究室では日本人患者の PLA2R 抗体陽性率が低いことと各測定系の運用コストを考慮して, まず, 定性性に優れた運用コストも安い Western blot 法で陽性群を選別してから陽性群のみを ELISA 法で定量している. また, 著者らの経験から, HEK293 細胞を用いたセルベースアッセイ法は, 日本人では二次性膜性腎症で高頻度に擬陽性が出やすいので, 結果の判定には注意が必要であることを付記しておく.

このように測定プラットフォームによって長所

短所があるなかで、どのようにして PLA2R 抗体測定法の国際標準化を進めていくかはたいへん重要な課題でもある。最近、ドイツの Euroimmun AG 社はセルベースアッセイ法と ELISA 法をキット化して販売を開始し、FDA に対して診断薬の承認申請をしている。残念ながら日本国内ではまだ入手が難しいが、規格が統一された市販品が登場したことは PLA2R 抗体測定法の国際標準化において注目に値する。性能面では、日本人患者検体を用いた著者らの検討ではいずれのキットでも検出感度やデータ再現性などに問題が認められたが、プロトコルの改変で対処できた。これらの技術的な問題はいずれ改善されるであろう。著者らはこの ELISA キットを試用してみて、PLA2R 抗体測定法の国際標準化に向けて重要な示唆を得たので最後に紹介したい。このキットには、検量線作製用に 0, 2, 20, 100, 500 および 1,500 RU/mL (RU は Relative Unit の略、推奨 cut-off 値は 20 RU/mL) の抗体濃度標準液が添付されているが、この抗体濃度標準液こそが PLA2R 抗体測定法の国際標準化の要となる。すなわち、測定法や抗原や検出用二次抗体の種類が違ったとしても、この抗体濃度標準液をリファレンスとしてつねに測定しておけば、これまで直接比較できなかった異なったスタディ間において PLA2R 抗体濃度の測定結果を同じベースラインで比較できる。ちなみに、著者らがキャラクタライズした結果、この濃度標準抗体はヒト IgG4-Fc 領域を有しており、製品ロット間の濃度のばらつきも認められなかった。以上から、今後の PLA2R 抗体測定法の国際標準化に向けて、Euroimmun 社の ELISA キットの抗体濃度標準液は大きな役割を果たすと考えられた。

今後の展望

PLA2R 抗体の発見から早くも丸 5 年が経ち、PLA2R 抗体は特発性 MN の優れたバイオマ-

ーカーとしてますます多くの期待を担う一方で、最近では PLA2R につぐ責任抗原として Thrombospondin (THSD) も発見されている¹⁰⁾。また、本稿では触れなかったが、PLA2R 抗体陽性患者では糸球体での PLA2R 蛋白質発現量が上昇することも興味深い。今後の展望としては、PLA2R 抗体を指標にした MN 診療が世界レベルでいっそう普及するのと同時に、特発性 MN の病態機序の解明が進むことを期待したい。

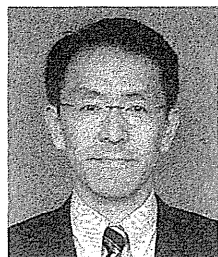
文献

- 1) Beck, L. H. Jr. et al. : M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *NEJM*, **361** : 11-21, 2009.
- 2) Ponticelli, C. et al. : Glomerular disease : membranous nephropathy-A modern view. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **9** : 609-616, 2014.
- 3) Hofstra, J. M. : Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy : ready for routine clinical practice?. *The Netherlands J. Med.*, **70**(3) : 109-113, 2012.
- 4) Hofstra, J. M. : Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **6** : 1286-1291, 2011.
- 5) Beck, L. H. Jr. et al. : Membranous nephropathy : recent travels and new roads ahead. *Kidney Int.*, **77**(9) : 765-770, 2010.
- 6) Akiyama, S. et al. : Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin. Exp. Neph.*, 2014. doi : 10.1007/s10157-014-1054-2
- 7) Qin, W. et al. : Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **22**(6) : 1137-1142, 2011.
- 8) Oh, Y. J. et al. : Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS One*, **8**(4) : e62151, 2013.
- 9) Hoxha, E. et al. : An immunofluorescence test for phospholipase-A (2)-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **25**(8) : 2526-2532, 2011.
- 10) Tomas, N. M. et al. : Thrombospondin Type-1 domain-containing 7 A in idiopathic membranous nephropathy. *NEJM*, **371**(24) : 2277-2287, 2014.

* * *

ネフローゼ症候群治療の新しい流れ

A new trend in therapy of nephrotic syndrome



今田 恒夫

Tsuneo KONTA

山形大学医学部内科学第一講座(循環・呼吸・腎臓内科学)

◎ネフローゼ症候群の治療における中心的な薬剤は副腎皮質ステロイドであるが、ステロイド単独では効果不十分な場合やステロイド使用が不可能な場合では、さまざまな免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス、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、シクロホスファミド)が使用される。また最近、抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブの、小児の難治性ネフローゼ症候群への効能効果が承認され、従来の治療法では効果が不十分だった症例における治療の選択肢が増えてきている。しかし、これらの治療薬の投与方法や有効性・安全性については、症例数の少なさやわが国と欧米での治療成績の違いなどもあり、十分に確立されたとはいえない。各治療薬の保険適用の範囲、副作用などに注意しながら、症例の状態に合わせた薬剤選択と投与量調節を行う必要がある。

Key word : 副腎皮質ステロイド, 免疫抑制薬, リツキシマブ

ネフローゼ症候群の治療において中心的な薬剤は副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)であるが、ステロイド単独では十分な効果が得られない場合やステロイドが使用できない場合はさまざまな種類の免疫抑制薬が使用される。

本稿では「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン2014」¹⁾に基づいて、ネフローゼ症候群に対して現在用いられている治療薬とその位置づけ、新しく承認された免疫抑制薬について述べる。

ネフローゼ症候群の治療薬とその位置づけ

ネフローゼ症候群に使用されるおもな治療薬は表1に分類される。

このなかで、わが国で原発性糸球体疾患に保険適用があるのはこれまで、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、ミゾリピン、シクロホスファミドであったが、2014年8月よりリツキシマブも加

わった。他の免疫抑制薬は原発性糸球体疾患に保険適用がないことに注意が必要である。

1. 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドはさまざまなサイトカイン産生に影響し、単球・マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球などを抑制することで、免疫抑制、炎症コントロールに作用する。

ネフローゼ症候群の治療では中心的な薬剤で、一次性ネフローゼ症候群である微小変化型ネフローゼ症候群(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(MPGN)、活動性の高いIgA腎症に用いられる。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。

ステロイドの種類により生物学的活性が異なり、作用時間が中間型のプレドニゾロン(PSL)がおもに用いられるが、短期間に大量のステロイドを投与するパルス療法では、Na貯留作用がより

表 1 ネフローゼ症候群に使用されるおもな治療薬

<p>1. 副腎皮質ステロイド プレドニゾロン, メチルプレドニゾロン</p> <p>2. 免疫抑制薬 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) アルキル薬: シクロホスファミド, クロラムブシル(日本未発売) 4) 生物学的製剤: リツキシマブ</p>
--

少ないメチルプレドニゾロンが用いられる。腸管浮腫による吸収不良がある場合はステロイドの静注を考慮するが、内服時の使用量と同等でよいか一定の見解はない。

経口投与では初期投与量 30~60 mg/day 程度で開始し、尿蛋白の反応をみながら 4~8 週間継続後、漸減し 1~2 年後に中止する。連日投与と隔日投与の方法があり、寛解率や再発率に有意差はないとされる。ステロイドの急激な減量は離脱症候群を呈することがあり、また、ステロイド使用中 (PSL 15 mg/day 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 10~15 mg/day の増量(ストレスドーズ)が行われることもある。プレドニゾロンは胎盤で約 90% が代謝されるため、妊婦に比較的安全に使用できる。

通常量のステロイドで寛解導入が困難な症例、腸管浮腫で経口ステロイド薬の吸収が悪いと予測される場合などでは、大量のステロイドを短期間で点滴静注するステロイドパルス療法が行われることがある。メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/day を 3 日間使用するのを 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 PSL 20~40 mg/day を経口投与する。パルス療法は経口投与方法と比較し、成人の MCNS において副作用が少ないとの報告があるが、ほかの組織型も含めて寛解導入に対して有意差は報告されていない。

ステロイドの副作用は多方面にわたり、比較的重症のものとして感染症、消化性潰瘍、高血糖、血圧上昇、精神症状、骨粗鬆症、白内障、緑内障、無菌性骨壊死、筋力低下などがあるため、投与前にこれら疾患の有無を検索しておくことが望ましい。投与中もこれらの副作用の予防と早期発見に

努める必要がある。

2. 免疫抑制薬

免疫抑制薬は、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、などの場合に用いられる。

① シクロスポリン (cyclosporin : CyA)

CyA は、T リンパ球活性化や IL-2 産生に関与する脱リン酸酵素カルシニューリンを阻害することで、糸球体上皮細胞の障害を抑制し、尿蛋白を減少させると考えられている。頻回再発型ネフローゼ症候群やステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する FSGS, MN で有効性が示されている。ネフローゼ症候群の頻回再発型には、1.5 mg/kgBW/day, ステロイド抵抗性には 3.0 mg/kgBW/day を 1 日 2 回に分けて経口投与する。必要有効最小量を 6 カ月投与し、有効であれば 1 年は継続する。6 カ月以上使用して効果がみられない場合は中止する。一般的にはステロイドと併用し、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することもあるが、その場合は再発が多いとされる。最近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。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ため、一般的に服用後 2 時間の血中濃度 C₂ を測定し、600~900 ng/mL となるよう症例ごとに至適投与量を決める。

CyA は妊婦、授乳婦では禁忌であり、生ワクチン、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬、レニン阻害薬とは併用禁忌である。また、CyA 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、エリスロ

マイシン)やグレープフルーツジュースの併用にも注意が必要である。副作用には、腎障害、高血圧、耐糖能障害、多毛、歯肉腫脹、神経障害、振戦などがある。長期間(12~18カ月)を使用する場合は、必要に応じ再腎生検で腎毒性を評価することが勧められている。

② タクロリムス(tacrolimus : TAC)

TACはカルシニューリン阻害薬のひとつで、CyAとほぼ同様の作用機序であるが、その免疫抑制作用はCyAより一般的に強いとされる。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には適用がある。また、治療抵抗性MCNSやFSGSに対して有効性が報告されている。使用法は、ループス腎炎の場合、1.5~3 mgを1日1回夕食後に内服する。血中濃度は内服後12~15時間後である翌朝に評価する。血中濃度10 ng/mL以上で有害反応が増加するため、5 ng/mL以下に保つようにする。

妊婦・授乳婦には禁忌で、生ワクチン、CyA、ボセンタン、カリウム保持性利尿薬は併用禁忌である。副作用には、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)

AZPはプリンヌクレオチド合成を阻害し細胞内グアニジン三リン酸(GTP)を枯渇させることで、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。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。使用法はステロイドとともに50~100 mg/day(分1~2)で使用され、長期間(1~2年)の投与も可能である。

妊婦・授乳婦、白血球数3,000/mm³以下の患者には禁忌で、生ワクチンとは併用禁忌である。副作用には、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)

わが国で開発されたプリン代謝拮抗薬で、*de novo*系律速酵素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。FSGS、

MCNS、MNなどへの効果が報告されている。使用法はMZR 1回50 mgを1日3回数カ月間服用する。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が、上記の服用法では有効濃度に達しない可能性もあり、100 mg~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)なども試みられている。腎排泄のため、腎機能に応じて減量する。

催奇形性があり、妊婦・授乳婦には禁忌である。生ワクチンとは併用禁忌である。副作用には、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。

⑤ ミコフェノール酸モフェチル

(mycophenolate mofetil : MMF)

本薬剤はプロドラッグで、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。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く、MN、MCNS、FSGSでの有効性が単発的に報告されている。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・維持に有効とされる。欧米では0.5~2 g/dayを数カ月間使用するが、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く、血中濃度を測定し投与量を調節する。腎排泄のため腎機能に応じて減量する。

催奇形性があり、妊婦・授乳婦には禁忌である。生ワクチンとは併用禁忌であり、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)や血中濃度を低下させる薬剤(CyA、コレステラミン、Mg・Al含有制酸薬、セベラマー、シプロフロキサシン)とは併用注意である。副作用には、消化器症状、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)

CPAはアルキル化作用によりリンパ球、とくにBリンパ球のDNA合成を阻害し、細胞性・液性免疫ともに強力に抑制することから、腎疾患の治療に使用される。わが国では活動性の高いループ

ス腎炎、ANCA 関連血管炎、MPGN などの難治性ネフローゼ症候群に用いられる。欧米では MN に有効とされているが、わが国の多施設共同後ろ向き研究ではステロイド単独を上まわる成績は得られていない。経口投与の場合、わが国では副作用防止の観点から欧米の約半量である 50~100 mg/day で 8~12 週投与することが多い。点滴静注(IVCY)の場合、わが国では CPA 500 mg、または 500 mg/m²を月 1~2 回、1 時間以上かけて投与する。経口投与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。腎排泄のため、腎機能に応じて減量する。

催奇形性、乳汁中への移行があるため、妊婦・授乳婦には禁忌であるが、男性には催奇形性は報告されていない。CPA を活性化型とする肝チトクローム P-450 酵素の誘導をおこす薬剤(バルビツール、アルコール、フェニトイン、リファンピシンの併用で、薬理作用や毒性が高まる可能性がある。アロプリノールとの併用で骨髄抑制が増強する。

副作用である骨髄抑制による白血球減少、性腺機能障害、悪性腫瘍の発現率は用量依存性に上昇するため、総投与量を 10 g 以内にするのが望ましい。血清コリンエステラーゼ値の低下(200 U/L 以下)は、無顆粒球症などの副作用と関連するとされる。CPA の代謝産物であるアクロレインによる出血性膀胱炎、膀胱癌の予防法には水分を十分にとり尿量を確保する、就寝前に排尿し膀胱を空にする、アクロレインを無毒化するメスナやビタミン C の併用などが行われる。

リツキシマブ：新しい免疫抑制薬のエビデンスと期待

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

これまで、おもに小児の難治性ネフローゼ症候群への有効性が散見されていたが、原発性ネフローゼ症候群に関する知見は十分ではなかった。しかし、国内で実施された 2 つの医師主導治験である RCRNS-01(小児期発症の難治性ネフローゼ

症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験)²⁾と、RCRNS-02(小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験)²⁾の結果により、2014 年 8 月に“難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)”の効能効果が承認された。本剤の使用データは小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療(ステロイド、免疫抑制剤など)では寛解が維持できない患者に限られており、成人期発症や低出生体重児、新生児、乳児および 3 歳未満の幼児での有効性、安全性は確立していない。

上記の RCRNS-01 試験では、18 歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した 3 歳以上の難治性ネフローゼ症候群の患者に、リツキシマブ 1 回量 375 mg/m²(最大量 500 mg/回)を 1 週間間隔で 4 回投与したところ、無再発期間(95%信頼区間)はリツキシマブ群 21 例で 234 日(170 日, 358 日)、プラセボ群 21 例で 100 日(76 日, 156 日; $p=0.00015$)と、リツキシマブ群で有意に無再発期間が長いとの結果であった。

投与法は小児には 375 mg/m²/回(最大 500 mg/回)週 1 回計 4 回投与で使用されるが、成人には、わが国では 500 mg/回を 1 回、海外では 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与の報告があり、1 回投与法では効果が弱いとされる。

副作用には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ある。上記の国内臨床試験の安全性評価症例 54 例中では、副作用は全例に認められ、おもなものは上気道感染などの感染症、結膜炎、血圧上昇、湿疹、発熱、呼吸困難、尿酸値上昇などであり、臨床検査値異常は、CRP 上昇、ALT 上昇、好酸球増多、好中球減少、白血球減少であった。また、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は 7 例に検出された。

本剤はまだ使用例数が少なく、その投与法、有効性や安全性は十分に確立されていないが、従来の治療法では効果が不十分であった難治性ネフローゼ症候群に対する選択肢のひとつとして期待される。

文献/URL

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」診療ガイドライン作成分科会：
エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014. http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/Neph_141023.pdf
- 2) Iijima, K. : *Pediatr. Int.*, **53** : 617-621, 2011.

* * *

ネフローゼ症候群治療ガイドライン2014

Guidelines for the treatment of nephrotic syndrome 2014



西 慎一

Shinichi NISHI

神戸大学大学院医学研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター

◎成人の一次性ネフローゼ症候群に関する診療指針あるいは治療ガイドラインは、いままで“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”と腎臓学会委員会が合同で作成作業が進められてきた。もっとも新しいガイドラインは2014年度に発表され、これまでに計3度の改定がなされている。また、海外ではKDIGOより“Glomerulonephritis guideline”が2012年に発表されており、このなかにネフローゼ症候群に関する治療指針が記載されている。ネフローゼ症候群の治療はその組織型により病態と治療反応性が異なるために、組織型に応じた治療戦略が必要となる。近年ではいままで保険上認可されていなかった免疫抑制薬の使用があらたに保険適用薬として認められつつあり、いままでと異なる治療戦略が立てられるようになってきている。



Key word : 成人ネフローゼ症候群, 治療ガイドライン, clinical questions(CQ), リツキシマブ

ネフローゼ症候群ガイドラインの歴史

わが国では、厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班が昭和48年度(1974)、当時の東京慈恵会医科大学内科学教室の上田 泰教授を班長として、ネフローゼ症候群に関する臨床研究を開始している。1974年には分担研究報告として¹⁾、難治性ネフローゼ症候群に対するステロイド薬とシクロホスファミド併用療法の治療効果が報告されている。当時の分析では、遠隔成績で約1/3の症例が完全寛解あるいは不完全寛解I型に至ったとしている。

2002年、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会によって“難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針”が発表され、これが国内初のネフローゼ症候群に関する診療指針といえる²⁾、第一次の診療指針には診断に関する内容が記載されているにすぎず、具体的な治療指針は記載されていない。続いて厚生

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より、2011年に第二次改訂版である“ネフローゼ症候群診療指針”が発表された³⁾。この第二次改訂版である“ネフローゼ症候群診療指針”ではネフローゼ症候群の診断基準が改定されたとともに(表1)、ネフローゼ症候群の病型ごとに治療指針が記載されている。よって診断と治療の診療指針といえる。

そして難治性ネフローゼ症候群分科会と日本腎臓学会の合同チームから、第三次改定版であるclinical questions(CQ)方式を採用した「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療指針2014」が2014年11月に日本腎臓学会誌に発表された⁴⁾。

海外のネフローゼ症候群に関するガイドラインとしては、2012年にKDIGO(Kidney Disease Initiative Global Outcome)ガイドラインのひとつである“Glomerulonephritis guideline”⁵⁾が発表されている。これらが国内外にみられる成人ネフ

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

<ol style="list-style-type: none"> 1. 蛋白尿：3.5 g/day 以上が持続する (随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準じる) 2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下 血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる 3. 浮腫 4. 脂質異常症(高 LDL-コレステロール血症)
<p>注：①上記の尿蛋白量，低アルブミン血症(低蛋白血症)の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である</p> <p>②浮腫は本症候群の必須条件ではないが，重要な所見である</p> <p>③脂質異常症は本症候群の必須条件ではない</p> <p>④卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる</p>

ローゼ症候群のガイドラインの歴史といえる。国際的ガイドラインが発表される以前より，わが国ではネフローゼ症候群に関するガイドラインがすでに発表されていたことになる。

2014ガイドライン作成形式

わが国のガイドラインにおいていままでの作成方法は，教科書的記述のみで行われていた。このようなガイドライン形式は現在の国際的ガイドラインの形式としては推奨される形式ではない。2014年版ネフローゼ症候群ガイドラインは clinical question (CQ)方式を用いて記載された「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン」とも整合性をとり，ネフローゼ症候群に対するさらに詳細な治療方針に関する情報提供を行っている。

国際的には，ガイドライン作成方法としては clinical question (CQ)方式も取り入れた形式が主流である。2014年版ネフローゼ症候群ガイドラインは Minds のガイドライン作成診療指針に乗っ取り教科書的記述と CQ 方式を併記したスタイルで作成されることになった。目的のひとつとして本ガイドラインを英訳し，日本より国際的にアピールすることも念頭においているからである。CQ 方式はおもに治療に関する部分に適応し，治療 CQ に対する回答を推奨グレードとエビデンスレベルを記載したステートメントとして記載することで，ガイドラインユーザーが治療選択をする際の意思決定の診断補助を行いやすくしている。また，巻末には治療アルゴリズムを記載してい

る。2014年版ネフローゼ症候群ガイドラインの対象ユーザーは腎臓内科専門医のみでなく，一般診療をしている医師も想定している。このような CQ 方式と治療アルゴリズムを用いたガイドラインは，一般診療をしている医師にもプラクティカルに役立つ情報源であると期待されている。

教科書的記述部分の内容紹介

1. 疾患概念・定義・病因・病態生理

このパートではまずネフローゼ症候群の定義が記載されている(表 1)。ネフローゼ症候群は大量の蛋白尿とこれに伴う低蛋白血症を特徴とする腎疾患である。持続する尿蛋白が 3.5 g/day 以上，かつ低アルブミン血症 3.0 g/dL 以下が診断必須条件である。また，治療判定基準，治療によるネフローゼ症候群の分類も記載されている。引き続き病態生理では，ネフローゼ症候群にみられる浮腫の発現機序，その他のネフローゼ症候群合併症の発現機序が記載されている。

2. 診断

診断においては，ネフローゼ症候群の主症状である浮腫は発症早期には局所的であるが，進行すると胸腹水を伴う全身性の浮腫に拡大すること。高齢者のネフローゼ症候群では二次性糸球体疾患の鑑別が必要であることが強調されている。検査所見では，尿と血液の異常所見が解説されてい

サイドメモ

リツキシマブの有効性

小児ネフローゼ症候群に関しては，神戸大学小児科の飯島教授を中心として医師主導型治験としてリツキシマブの有効性が多施設共同研究の形式で探索研究され，ネフローゼ症候群に対する有効性と安全性が確認された。その結果は，文献⁶⁾に掲載された。この成果を受けて，頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す難治性ネフローゼ症候群に対して，2014年からリツキシマブは保険適応となった。

成人においても，難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性は海外からも報告されている。今後，適応が成人にも広がり使用される方向になることが期待される。

表 2 治療に関するCQ

<p>1. 疾患別治療</p> <p>【微小変化型ネフローゼ症候群・巣状分節性糸球体硬化症】</p> <p>CQ1 微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ2 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ3 巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイド療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ4 巣状分節性糸球体硬化症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ5 頻回再発型ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の追加は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ6 ステロイド抵抗性の巣状分節性糸球体硬化症に対する免疫抑制薬の併用は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>【膜性腎症】</p> <p>CQ7 ネフローゼ型膜性腎症に対する無治療あるいは免疫抑制療法を用いない支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ8 膜性腎症に対するステロイド単独治療は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ9 膜性腎症に対するシクロスポリンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ10 膜性腎症に対するミゾリピンは尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ11 膜性腎症に対するアルキル化薬は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ12 非ネフローゼ型膜性腎症に対する支持療法は尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>【膜性増殖性糸球体腎炎】</p> <p>CQ13 ネフローゼ型原発性膜性増殖性糸球体腎炎に対するステロイド療法は、尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>2. ステロイド使用方法</p> <p>CQ14 ステロイドパルス療法間(ステロイドパルス療法を行っている日以外)のステロイド内服は推奨されるか</p> <p>CQ15 全身性浮腫がある症例ではステロイド内服増量あるいは投与方法変更が推奨されるか</p> <p>CQ16 ステロイド減量法として隔日投与は副作用防止に推奨されるか</p> <p>CQ17 ネフローゼ症候群再発時のステロイド療法は初回治療より減量して使用することが推奨されるか</p> <p>CQ18 ネフローゼ症候群寛解後のステロイド療法維持期間に目安はあるのか</p> <p>3. 保険適用外(2013年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果</p> <p>CQ19 リツキシマブはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に推奨されるか</p> <p>CQ20 ミコフェノール酸モフェチルはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか</p> <p>CQ21 アザチオプリンはネフローゼ症候群の尿蛋白減少・腎機能低下抑制に対して推奨されるか</p> <p>4. 高齢者ネフローゼ症候群</p> <p>CQ22 高齢者ネフローゼ症候群の治療に免疫抑制薬は推奨されるか</p> <p>5. 補助療法・支持療法</p> <p>CQ23 RA系阻害薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか</p> <p>CQ24 利尿薬はネフローゼ症候群の浮腫軽減に対して推奨されるか</p> <p>CQ25 アルブミン製剤はネフローゼ症候群の低蛋白血症改善を目的として推奨されるか</p> <p>CQ26 抗血小板薬・抗凝固薬はネフローゼ症候群の尿蛋白減少と血栓予防に推奨されるか</p> <p>CQ27 スタチン製剤はネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか</p> <p>CQ28 エゼチミブはネフローゼ症候群の脂質代謝異常と生命予後を改善するために推奨されるか</p> <p>CQ29 LDLアフェレシスは難治性ネフローゼ症候群の尿蛋白減少に対し推奨されるか</p> <p>CQ30 体外限外濾過療法(ECUM)はネフローゼ症候群の難治性浮腫・腹水に対して推奨されるか</p> <p>CQ31 ネフローゼ症候群の免疫抑制療法中の感染症予防にST合剤は推奨されるか</p> <p>CQ32 ネフローゼ症候群の感染症予防に免疫グロブリン製剤は推奨されるか</p> <p>CQ33 ネフローゼ症候群の治療で抗結核薬の予防投与は推奨されるか</p> <p>CQ34 B型肝炎合併ネフローゼ症候群に関する免疫抑制療法は推奨されるか</p> <p>6. 生活指導・食事指導</p> <p>CQ35 膜性腎症の癒合併率は一般人口より高いのか</p> <p>CQ36 ネフローゼ症候群における安静・運動制限は推奨されるか</p> <p>CQ37 ステロイド薬・免疫抑制薬で治療中のネフローゼ症候群に予防接種は推奨されるか</p> <p>CQ38 ネフローゼ症候群における大腿骨骨頭壊死の予防法はあるのか</p> <p>CQ39 ネフローゼ症候群の発症・再発予防に精神的ストレス回避は推奨されるか</p> <p>CQ40 ネフローゼ症候群における脂質制限食は脂質異常と生命予後改善に推奨されるか</p>

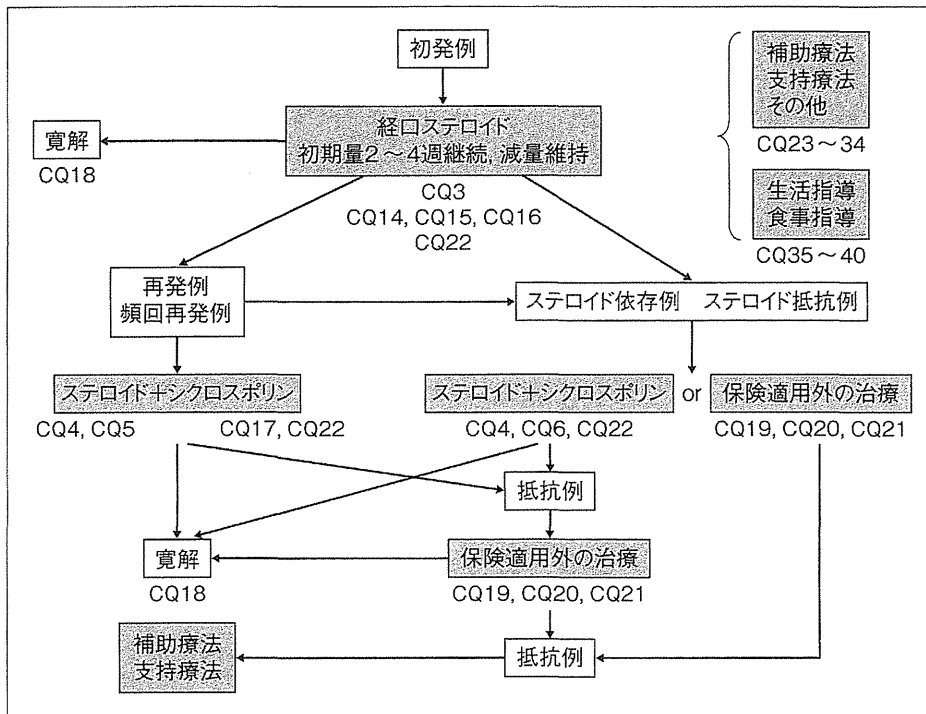


図 1 FSGSの治療アルゴリズム

「エビデンスに基づくネフローゼ症候群ガイドライン 2014」より引用。CQ 番号は表 2 の CQ と対応している。

る。ネフローゼ症候群の病型ごとに蛋白尿，血尿の程度が異なり，多くの場合，高比重尿がみられ，顆粒状，脂肪，ろう様円柱など多彩な円柱所見も観察される。血液異常としては，低蛋白血症，高脂血症，腎機能障害，肝機能障害，電解質異常，凝固・線溶異常，血清学的異常，ホルモン異常，貧血などが出現するとしている。

3. 疫学・予後

2007年より日本腎臓学会による腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)が構築され，わが国のネフローゼ症候群の疫学的実態情報が得られつつある。2010年末までのJ-RBRに登録された病理学的検討では，ネフローゼ症候群を呈する一次性糸球体疾患の病型分類では膜性腎症，微小変化型ネフローゼ症候群を合わせると8割近くに上る。

病型ごとに寛解率，無効率，予後は異なる。微小変化型ネフローゼ症候群の寛解率は90%以上であるが，再発率は30~70%と高頻度である。巣状分節性糸球体硬化症の寛解率は高くなく，末期腎不全に至る率も高い。ステロイド治療に対して半数程度は無効性を示す。20年で33.5%の腎生存率であった。わが国の膜性腎症の寛解率は比較的

高く，ステロイド単独投与により73.1%が完全寛解あるいは不完全寛解になる。20年の観察では腎生存率は59%であった。

ネフローゼ症候群にはさまざまな合併症が発症する。海外では心血管系疾患の合併が多いとされているが，わが国の実情とは異なる。感染症の発症は警戒しなければならない合併症であるが，その頻度は明確にはなっていない。血栓症も海外からの報告では高率であるが，わが国の頻度は明確ではない。しかし，欧米化の影響もあり，血栓症は注意が必要な合併症である。悪性腫瘍はネフローゼ症候群の合併症とされるが，日本あるいは中国などアジアからの報告では欧米より少ない頻度である可能性がある。急性腎不全も重要なネフローゼ症候群の合併症であり，高齢者に多く合併する傾向がある。

4. 食事指導

食塩制限は，ネフローゼ症候群の浮腫を軽減するためには必須である。ネフローゼ症候群に対する蛋白質制限食の有効性に関するエビデンスは十分ではなく，過度の蛋白質制限は推奨されない。日本腎臓学会による「腎疾患患者の生活指導・食

事療法ガイドライン」では、微小変化型ネフローゼ症候群患者では1.0~1.1 g/kg 標準体重/day、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では0.8 g/kg 標準体重/dayの蛋白質制限が推奨されている。窒素バランスを保つために、ネフローゼ症候群のエネルギー摂取量として35 kcal/kg 標準体重/dayが推奨されている。

5. 治療に関するCQ

表2のように、治療に関するCQは合計40に上っている。大別すると、疾患別治療に関するCQとして微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎に関するCQが合計13個用意されている。続いてステロイド治療法、保険適用外(2013年度ガイドライン作成現在)の免疫抑制薬の効果が記載されている。この治療薬のパートでCQが8個用意されている。つぎに、高齢者ネフローゼ症候群、補助療法・支持療法、生活指導・食事指導に関するCQが合計19個記載されている。

紙幅の関係上、CQとそのステートメントの詳細をすべて記載することはできないが、ポイントを記載する。疾患別治療に関するCQでは、治療介入が尿蛋白減少、腎機能保持という2つのアウトカムに有効性があるかどうかエビデンスに基づいて結論が記載されている。

ステロイド治療法に関しては、ステロイド静注パルス療法、隔日経口投与法に関するエビデンスがどこまであるのか分析され、ステートメントが記載されている。保険適用外免疫抑制薬としては、リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンの有効性が記載されている。補助

療法・支持療法においては、利尿薬、アルブミン製剤、抗血小板薬・抗凝固薬、スタチン、エゼチミブなどの薬剤の有効性が記載されている。

6. 治療アルゴリズム

治療アルゴリズムに関しては、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症に関する図が掲載されている(図1)。紙幅の都合で、巣状分節性糸球体硬化症の治療アルゴリズムのみ掲載する。治療選択枝が分けられるときに、どのCQがその判断に関与するかもわかりやすく表示されている。

文献

- 1) 堀田 覚・他：難血性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制療法。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，pp.72-78.
- 2) 界 秀人・他：難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針。日本腎臓学会誌，**44**：751-761，2002.
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班「難治性ネフローゼ症候群分科会」：ネフローゼ症候群診療指針。日本腎臓学会誌，**53**：78-122，2011.
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班事業「進行性腎障害に関する調査研究」：エビデンスに基づくネフローゼ症候群ガイドライン2014。日本腎臓学会誌，**56**：909-1028，2014.
- 5) Kidney disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int. (Suppl.)* **2** : 139-274, 2012.
- 6) Iijima, K. et al. : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, **384** : 1273-1281, 2014.

* * *

ネフローゼ症候群をめぐる研究の進歩

Recent advance in nephrotic syndrome



猪阪 善隆

Yoshitaka ISAKA

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

◎臨床的な観察から、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)とT細胞との関連が指摘されており、MCNSの惹起因子としてT細胞から分泌されるリンフォカイン様物質などが探索されてきた。また、原発性巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)の病態に糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる液性因子が関与していることを示す報告も多い。前者には、IL-13やhemopexin、後者にはCCL-1やsuPARがある。また、二次性FSGSの原因遺伝子の検索からポドサイトのスリット膜構成分子がつぎつぎと明らかになっている。このような糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる液性因子やスリット膜構成分子を解明することにより、MCNSやFSGSなどネフローゼ症候群が鑑別可能となるバイオマーカーや治療標的が明らかとなることが期待される。従来のステロイドや非特異的な免疫抑制剤に代わる新規治療薬の登場や、治療の指標となるバイオマーカーの登場も期待される。



Key word : IL-13, hemopexin, CCL-1, suPAR

医薬産業政策研究所がヒューマンサイエンス振興財団の調査した治療満足度調査データと、製薬企業のアンメット・メディカル・ニーズに対する取り組み状況との関連について分析した報告(http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_until2014/pdf/2010_140_11.pdf)によると、高血圧症や糖尿病のように比較的治療満足度の高い疾患に対する新薬が開発されている一方、ネフローゼ症候群に対する治療満足度は低いにもかかわらず、新薬の開発はなされていない。リツキシマブが難治性ネフローゼ症候群に対して保険収載されることとなったが、今後蛋白尿のメカニズムやポドサイト関連分子の解明に伴い、バイオマーカーや新規治療薬、とくに分子標的薬の開発が進むことが期待される。最近、話題となっているPLA2R抗体やリツキシマブは他稿に譲るとし、本稿では微小変化型ネフローゼ症候群と巣状

分節状糸球体硬化症に関する研究の進歩について概説したい。

微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)

1. MCNSとT細胞異常

従来、MCNS発症とT細胞との関連が指摘されている。MCNSを発症する患者は、アトピー、喘息などのアレルギー素因をもつ患者が多く、とくにTh2過剰を示唆する報告が多い。たとえば、MCNS再発群は非再発群に比べるとIgEレベルが高い¹⁾。また、小児MCNS患者ではインターロイキン-4(IL-4)の遺伝子多型に違いがあることも報告されている²⁾。一方、制御性T細胞(Treg)のマスター遺伝子であるFoxP3の遺伝子異常であるIPEX症候群(immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, and X-linked syndrome)にMCNSを合併した症例も報告されてい

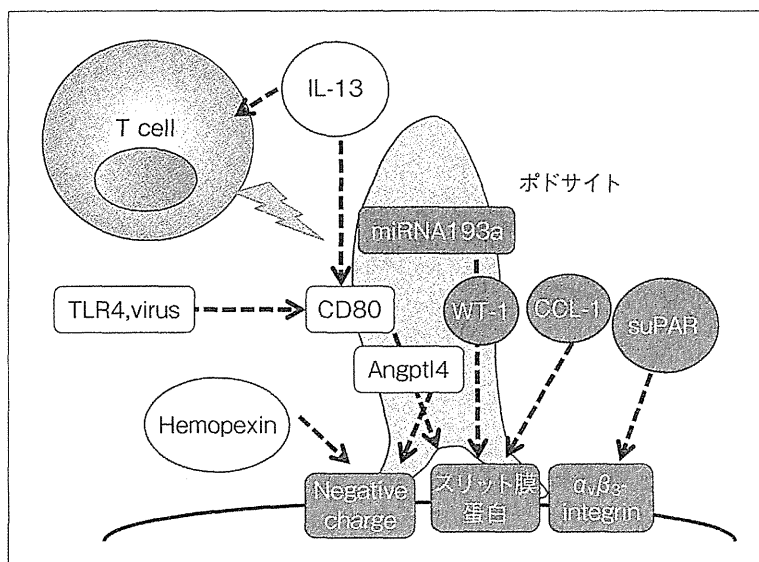


図1 蛋白尿透過性に関与する分子
白抜きは、MCNS への関与、グレーは FSGS への関与が報告されている。

る³⁾。この症例も Th2 細胞を抑制する Treg の低下による相対的な Th2 過剰状態が病態に関与している可能性もある。このような背景から、T 細胞から分泌されるリンフォカイン様物質などが MCNS の惹起因子であると考えられてきた(図1)。実際、MCNS 患者の T 細胞をもとに作製した hybridoma の培養上清をラットに投与することにより、糸球体上皮細胞の足突起の平低化や GBM の陰性荷電層の減少が惹起され、蛋白尿が出現したという報告もある⁴⁾。また、急性期蛋白の一種である hemopexin をラットに投与すると蛋白尿をきたすとともに、MCNS の再発時に血清中で hemopexin が増加していることが報告されている⁵⁾。hemopexin による蛋白尿は ecto-apyrase(細胞外 ATP 分解酵素)の低下と関連し、ポドサイトの形態異常をきたすとされる。また、MCNS の再発時に T 細胞中の IL-13 発現が亢進することも報告されている⁶⁾。IL-13 も Th2 への分化誘導を促すことが知られているが、IL-13 の過剰発現によりアルブミン尿と MCNS 類似の病変をきたす⁷⁾。

B 細胞を特異的に減少させる抗ヒト CD20 抗体であるリツキシマブが、MCNS の治療薬として保険適応となっており、MCNS 惹起機構における B 細胞の機能が注目されている。そのメカニズムとして B 細胞自体の発症への関与も否定できない

が、B 細胞-T 細胞相互作用への関与や Treg の機能の回復、IL-13 の産生制御などが想定されている。

2. MCNSとポドサイト異常

CD80 は活性化された B 細胞や樹状細胞表面などに存在し、T 細胞の活性化に必要な共刺激信号を伝達する。MCNS 患者では、ポドサイトに CD80 が発現することが MCNS 発症に重要と考えられている。前述した IL-13 がポドサイト上に CD80 を発現させることが報告されている⁷⁾が、Toll 様受容体 4(TLR4)⁸⁾刺激やウイルス感染によっても CD80 の発現が増加することが報告されている。ポドサイト上に CD80 が発現すると、ポドサイトはアクチンの再構成による形態変化をきたし、蛋白尿が出現する⁸⁾。MCNS 再発時の尿中 CD80 排泄量の増加やステロイド治療に伴う尿中 CD80 排泄量の減少も報告されており、MCNS と巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)との鑑別にも有用と考えられている。

MCNS 患者の血清およびポドサイトで Angiopoietin like 4(Angptl 4)が上昇しており、逆に治療により寛解すると血清中の Angptl 4 が消失することも報告されている。ラットポドサイトで Angptl 4 を過剰産生させると MCNS 類似の病態を呈する⁹⁾。ポドサイトで過剰発現した Angptl 4 は正常なシアル酸付加が行われていないものが増

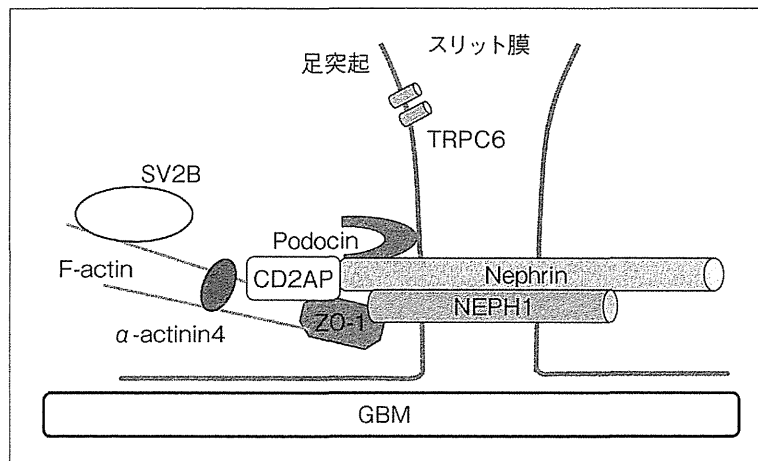


図2 ポドサイトのスリット膜における構成分子群

加しているために、GBMに集積することにより陰性荷電層が減弱し、高選択性の蛋白尿をきたすと考えられている。脂肪組織でのAngptl 4を過剰産生は血清Angptl 4を増加させるが、蛋白尿は誘導されず、ポドサイトでのAngptl 4過剰産生が重要と考えられている。ただし、ヒトMCNSのポドサイトでこのようなAngptl 4の過剰産生をきたす刺激が何かは明らかではなく、さらなる検討を要する。

巢状分節状糸球体硬化症

1. FSGSと液性因子

原発性FSGSの病態に糸球体濾過障壁の蛋白透過性を亢進させる液性因子が関与していると考えられてきた。腎移植後を受けたFSGS患者が移植直後に再発する症例があること、血漿交換や免疫吸着により症状が改善する症例があること、FSGS患者妊婦から出生した新生児に一過性のネフローゼ症候群が発症したという報告があることなど、臨床的にも液性因子の存在が裏づけられている。FSGS患者の血漿または血漿分画をラットへ投与することにより蛋白尿が惹起されたという報告や、FSGS患者血清が単離糸球体モデルにおいてアルブミンの透過性を増加させたという報告もあり、蛋白透過性因子を解明することは創薬につながると思われる。

cardiotrophin-like cytokine 1 (CLC-1)はこれまでに報告された蛋白透過性因子のひとつである。CLC-1はIL-6ファミリーに属し、FSGSの

患者血清中に存在することが報告されている。また、CLC-1はアルブミン透過性に対する効果を有するとともに、糸球体や培養足細胞におけるnephrinの発現を低下させること、CLC-1に対するモノクローナル抗体によりFSGS患者血清によるアルブミン透過性亢進の効果を抑制することなどが報告されており¹⁰⁾、今後の研究が期待される。

最近、FSGSの病態にかかわる液性因子として注目を集めた分子が可溶性ウロキナーゼ様プラスミノゲン活性化因子受容体(soluble urokinase-like plasminogen activator receptor: suPAR)である。Reiserのグループは足細胞傷害の分子メカニズムを担う要素としてuPAR(urokinase-like plasminogen activator receptor)が関与している可能性を報告した¹¹⁾。uPARは三量体構造をとり、細胞膜とglycosylphosphatidylinositol(GPI)によって連結した分子である。足細胞表面に発現しているuPARが $\alpha_v\beta_3$ -integrinのシグナル伝達経路を介してcdc 42やRac1などのsmall GTPaseの活性化を介して細胞の可動性を亢進させることにより足細胞傷害を惹起していることが示されている。さらに、GPIアンカーが切断されることにより血中に遊離型として存在するsuPARが、FSGS患者の血中では健常人だけではなく、MCNS、膜性腎症(MN)などの他の糸球体腎炎患者と比較しても有意に高値であったことを報告した¹²⁾。

しかし、わが国のネフローゼ症候群患者の診断における血清suPAR濃度測定の有用性を検討し