

### III 疫学・予後

## 2

## 寛解率・無効率・予後

### ● 要 約

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は微小変化型ネフローゼ症候群と比較すると寛解率は高くなく、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。バリアントタイプによって治療の有効性と腎予後は異なる。わが国の巣状分節性糸球体硬化症例のデータでは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%が完全寛解もしくは不完全寛解になるともいわれる。自然寛解も30%程度認められる。しかし、20年の観察では腎生存率は59%であった。

実臨床ではすべてのネフローゼ症候群の患者が適切な時期に腎生検を受け、病型に応じた治療がなされているとは限らない。何らかの身体的特徴(年齢)や併存する疾病(片腎、精神疾患、癌、肝硬変、高度心不全)や薬物服用(冠動脈疾患ステント留置術後の抗凝固薬・抗血小板薬服用中など)から、腎生検を行わずに対応するケースも多い。そのため包括的な難治性ネフローゼ症候群の疫学・予後について明確にすることは困難である。このことを前提条件として、以下、主要な原発性ネフローゼ症候群の寛解率、無効率、予後について記載する。

### ● 1) 寛解率

#### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群(Minimal change nephrotic syndrome : MCNS)

MCNSは小児に好発し、副腎皮質ステロイドに対する反応性は良好で90%以上は初期治療で寛解に至る<sup>1,2)</sup>。成人のMCNSでも寛解率に差はないが、50歳以上であれば若年者に比して寛解導入までの期間が遷延する傾向が報告されている<sup>3)</sup>。早期寛解導入

には迅速な積算投与量を確保する目的でステロイドパルス療法が副作用も少なく有効という意見もある<sup>4)</sup>。しかし、その後のステロイド減量に伴う再発率は30～70%と高頻度である<sup>1,2,5)</sup>。頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群では、再発予防とステロイド減量支持療法として免疫抑制薬の併用が推奨される。わが国からは、シクロスボリン(CyA)やミゾリビン(MZR)をステロイドと併用することで寛解率が向上するとの報告もある<sup>6,7,9)</sup>。LDL吸着療法がMCNSの寛解導入に有効との報告もあるが、ここにはFSGSとMCNSの鑑別診断の限界に基づく誤認も否定できない<sup>10)</sup>。

#### 2. 巢状分節性糸球体硬化症(Focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)

FSGSはMCNSと類似の発症様式・臨床像を呈するが、多くはステロイド抵抗性の経過をとり末期腎不全に至る率も高い。寛解導入にはプレドニゾロン換算1mg/kgBW/日相当のステロイド療法を少なくとも4週間行うが、海外では短期使用では効果不十分で16～24週間もしくはそれ以上の期間で中等量から高用量(prednisoloneとして0.5～2mg/

kgBW/日)のステロイド療法が推奨されている<sup>11,12)</sup>。ステロイド薬内服単独での寛解導入率は高くはなく、ステロイドパルス療法の有効性も報告されている<sup>13~15)</sup>。FSGSにはさまざまなバリエントが存在し、ステロイド抵抗性の場合は、CyAを免疫抑制薬として追加することが推奨されている<sup>16,17)</sup>。さらに、持続する高脂血症の改善から免疫抑制療法の効果を増強するLDLアフェレシス療法の有効性も示されている<sup>18~20)</sup>。治療抵抗性を示す症例がLDLアフェレシスを契機に改善する場合があるので、試みてもよい治療法である。最終的にFSGSは種々の治療法を組合せることで寛解率は70%まで向上するともいわれる<sup>11)</sup>。

### 3. 膜性腎症(Membranous nephropathy : MN)

MNは高齢者ネフローゼ症候群で最も頻度が高く、さらに37.8%は難治性ネフローゼ症候群を呈する。わが国のMNの予後は比較的よいという報告もあり、ステロイド単独投与により73.1%が完全寛解もしくは不完全寛解になり、腎不全への進展も少ないとされていた<sup>21~23)</sup>。わが国ではMNにステロイド薬以外にCyAやMZRなどの免疫抑制薬も寛解に対して有効性があると報告されている<sup>8,9)</sup>。

蛋白尿の減少は予後の改善に関連する<sup>23,24)</sup>。さらに、長期予後を観察したところ約30%は自然寛解する<sup>25,26)</sup>。尿蛋白が4g/日以下の場合は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬ARB)でも安全な治療が可能で、これを第一選択薬として勧告する意見もある<sup>27)</sup>。特に、**患者が高齢者であれば副作用の強い薬物介入より対症的補助療法(RAS系阻害薬や利尿薬など)で経過観察することも1つの選択肢である**。さらに、MNでは病態や予後に影響を与える合併症の頻度が高いので、血栓症や感染症予防も兼ねた補助療法も考慮すべきである<sup>28)</sup>。

### 4. 膜性増殖性糸球体腎炎(Membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)

MPGNは成人には非常にまれな疾患で、種々の免疫複合体疾患や感染症に続発することが多い。特発性MPGNは8~30歳代の若年層に限られ、それ以降の発症はほとんどが続発性である<sup>27,29,30)</sup>。続発性

MPGNは感染症のコントロールのみでも軽快するので、基礎疾患の鑑別診断と治療を優先する。例えば、肝炎ウイルス感染が原因の場合、インターフェロン(IFN)、抗ウイルス薬を中心とした抗ウイルス療法によって改善することがある

本疾患の寛解率に関しては十分なRCTではなく、また1970~1980年代の報告にはC型肝炎ウイルス関連MPGNが含まれているため参考にはできない。このように過去の報告には続発性MPGNが混在しており、全体としての寛解率を論じることは難しい<sup>31)</sup>。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 type Iに長期経口ステロイド療法(プレドニゾロン2mg/kg/隔日から開始して20mg/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>33,34)</sup>。一方、II型MPGNは予後不良で寛解率は5%未満といわれているが、発症頻度は100万人に2~3人と非常にまれで確証はない。III型MPGNの予後はI型に近いとされているが、同様にまれなためエビデンスとなるようなものはない。

## 2) 無効率

### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

ステロイド導入されるMCNSの90%以上に有効性があり、一次無効症例は腎生検診断時にFSGSの分節性病変のない領域の検体で診断した可能性がある<sup>10)</sup>。MCNSでステロイド抵抗性を示す場合、再生検でFSGSと診断されることも多い<sup>35)</sup>。このようにFSGSの混在を除外し、適切な薬剤介入を行えば無効率は5%未満であると推測される。

### 2. 巣状分節性糸球体硬化症

ステロイド導入されるFSGSのほぼ50%が無効であると報告されている。しかし、FSGSは小児好発疾患であり、全例に腎生検ができるわけがない。そのため、小児症例ではRCTにステロイド抵抗性ネフローゼ症候群として調査対象を設定していることが多く、正確な無効率は明らかでない。

### 3. 膜性腎症

難治性ネフローゼ症候群を発する率は37.8%と高率であり、治療6カ月時点において一次無効は40%

程度と考えられる。しかし、前述のように長期的に約30%は自然寛解する<sup>25,26)</sup>。そのため無効率の評価はどの時点で行うかによって異なるために、正確な数字は明らかでない。

#### 4. 膜性増殖性糸球体腎炎

特発性MPGNの無効率は明らかでない。

### 3) 腎予後

#### 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

成人発症のMCNSにおける腎不全への進行はほとんどない<sup>36)</sup>。しかし、重症MCNS例で急性腎不全の発症が散見される。尿細管間質への細胞浸潤やエンドセリン-Iの発現過剰等があるとその予後が不良となる場合がある<sup>37~39)</sup>。ステロイド投与期間が短いと再発率が高く、このような頻回再発型ではシクロスルホンの併用が推奨されるが<sup>36,40)</sup>、シクロスルホン腎症によって腎予後が規定される可能性もあるため、その使用は5年をめどに控えるか、小児例では継続使用のための腎生検による不可逆的なシクロスルホン腎症の発症がないか精査が必要である。

#### 2. 巣状分節性糸球体硬化症

FSGSの治療法は十分に確立されていないが、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。一方、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と報告されているので、一日尿蛋白量1g未満を目指して積極的な治療が重要である<sup>7)</sup>。Thomasらの197例のFSGSに対するステロイド単独療法では23%が腎不全に陥り、透析が導入されている<sup>41)</sup>。わが国では昭和50年～平成5年に発症した成人FSGSの腎生存率(非透析導入率)は10年で85.3%，15年で60.1%，20年で33.5%と報告されており、腎予後は不良である。

#### 3. 膜性腎症

わが国における1,008例の調査結果によると<sup>35)</sup>、腎生存率(非透析率)は10年で89%，15年で80%，20年で59%であり、長期的な予後は必ずしも良好とはいえない。しかし、本疾患は比較的高齢者に多発していることから加齢に伴う腎不全の加速も考慮に入れると、腎予後は比較的良好と考えるべきである。

#### 4. 膜性増殖性糸球体腎炎

古い文献ではあるが、特発性、続発性を合わせて自然経過をみた場合の10年腎生存率は小児で40～50%と報告されている<sup>32)</sup>。

#### ● 文献検索

文献はPubMed(キーワード:nephrotic syndrome, recurrence, remission, relapse, prognosis)にて、2012年7月までの期間で検索した。

#### ● 引用文献

1. Fujimoto S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. Am J Kidney Dis 1991; 17: 687-92.
2. Nakayama M, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39: 503-12.
3. Tse KC, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1316-20.
4. Imbasciati E, 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: 1305-8.
5. Takei T, et al. The characteristics of relapse in adult-onset minimal-change nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol 2007; 11: 214-7.
6. Matsumoto H, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. Intern Med 2004; 43: 668-73.
7. Lee HY, et al. 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: 375-81.
8. Shibasaki T, et al. 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: 117-26.
9. Fujinaga S, et al. Single daily high-dose mizoribine therapy for children with steroid-dependent nephrotic syndrome prior to cyclosporine administration. Pediatr Nephrol 2011; 26: 479-83.
10. Muso E, et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai-FGS-Apheresis Treatment(K-FLAT) Study Group. Kidney Int Suppl 1999; 71: S122-5.
11. Matalon A, et al. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2000; 20: 309-17.
12. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2002; 62: 2301-10.
13. Kirpekar R, et al. Clinicopathologic correlates predict the

- outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1143-52.
14. Chang JW, et al. Low-dose methylprednisolone pulse therapy in Chinese children with steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Int* 2007; 49: 349-54.
  15. Pena A, et al. Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1875-80.
  16. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009; 76: 487-91.
  17. Meyrier A. An update on the treatment options for focal segmental glomerulosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 615-28.
  18. Tojo K, et al. 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(FGS). *Jpn J Nephrol* 1988; 30: 1153-60.
  19. Hattori M, et al. A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1121-30.
  20. Muso E, et al. Beneficial effect of low-density lipoprotein apheresis(LDL-A) on refractory nephrotic syndrome(NS) due to focal glomerulosclerosis(FGS). *Clin Nephrol* 2007; 67: 341-4.
  21. 堀 秀人, 他: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: 751-61.
  22. Shiiki H, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65: 1400-7.
  23. Kida H, et al. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986; 25: 64-9.
  24. Troyanov S, et al. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199-205.
  25. Bazzi C, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 1732-41.
  26. Schieppati A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
  27. Catran DC, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-47.
  28. 松尾清一, 他. ネフローゼ症候群診療指針. *日腎誌* 2011; 53: 78-122.
  29. Neary JJ, et al. Linkage of a gene causing familial membranoproliferative glomerulonephritis type III to chromosome 1. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2052-7.
  30. Smith RJ, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2447-56.
  31. Little MA, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006; 69: 504-11.
  32. Cameron JS, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-92.
  33. Zäuner I, et al. 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: 619-22.
  34. Jones G, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3160-4.
  35. Waldman M, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-53.
  36. Mak SK, et al. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2192-201.
  37. Bohle A, et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract* 1992; 188: 908-24.
  38. Takeda Y, et al. Two cases of nephrotic syndrome(NS)-induced acute kidney injury(AKI)associated with renal hypouricemia. *Clin Nephrol* 2011; 76: 78-82.
  39. Chen CL, et al. Increased endothelin 1 expression in adult-onset minimal change nephropathy with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 818-25.
  40. Ehrlich JH, et al. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 1993; 152: 357-61.
  41. Thomas DB, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69: 920-6.