

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

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

1 副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）

【作用機序】

健常人の1日のステロイド産生量はコルチゾール約20mg（プレドニゾロン換算5mg）で、生体にストレスがかかるとコルチゾール240mg（プレドニゾロン換算60mg）まで増加する。ステロイドは、その受容体（glucocorticoid receptor: GR）と結合してAP-1やNF- κ Bなどの転写因子の活性を調節し、さまざまなサイトカイン産生に影響を与える。その結果、単球・マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球などの増殖や活性を抑え、免疫抑制作用を発揮する。また、免疫担当細胞からの炎症性メディエータ、サイトカイン、ケモカイン、接着分子の産生を修飾することで、炎症をコントロールしている⁵⁹⁾。ステロイドの受容体は、正常のヒト糸球体の上皮細胞、内皮細胞、メサンギウム細胞の核と細胞質に存在している⁶⁰⁾。

【有効性の報告】

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

【使用法】

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

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

表4 主な副腎皮質ステロイド薬の生物学的活性

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

(文献 61 より引用)

が用いられる。

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

1) 経口投与

①連日投与

一般的に、初期投与はプレドニゾロン 30~60 mg/日 (0.5~1.0 mg/kg/日) 程度で開始し (最大 60 mg/日)，尿蛋白の反応をみながら 4~8 週間継続後，漸減する。漸減速度は症例によって調節するが、高用量投与時は速やかに (5~10 mg/2~4 週)，低用量になれば緩徐に (1~5 mg/3 か月) 行う。ステロイドの中止は寛解導入後 1 年以内にされることが多いが、1~2 年少量継続した後に行う施設もある。

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

②隔日投与

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

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

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

2) ステロイドパルス療法

通常量のステロイドで寛解導入が困難な症例では、大量のステロイドを短期間で点滴静注す

る方法（ステロイドパルス療法；以下パルス療法）が行われる。

具体的には、電解質コルチコイド作用の弱いメチルプレドニゾロン 500～1,000 mg/日を 2 時間程度かけて点滴する。これを 3 日間使用するのを 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、プレドニゾロン 20～40 mg/日を経口投与する。

点滴後の血中ステロイド濃度は経口投与法の約 100 倍に上昇し、各細胞の GR との結合はほぼ飽和状態となり、ステロイドの効果が強く発揮されると想定されている。しかし、パルス療法と経口投与法の比較で、パルス療法は成人の微小変化型ネフローゼ症候群において副作用が少ないという報告はあるが、寛解導入に対して、有意差は報告されていない^{62,63)}。わが国で行われた微小変化型ネフローゼ症候群と膜性腎症に対する第Ⅲ相臨床治験において、パルス療法はプレドニゾロン 30 mg/日の連日経口投与と同等の安全性を有したが、微小変化型ネフローゼ症候群では差を認めなかった⁶³⁾。膜性腎症においては経口プレドニゾロンに比較して早期の治療効果を示した⁶⁴⁾。しかし、用量反応性試験では 1 日投与量 200 mg, 400 mg, 800 mg の 3 群間では有意な差を認めなかった⁶⁵⁾。現在、膜性腎症の治療では、ステロイドパルス療法のような大量のステロイド投与への疑問は、多くの専門家の意見の一致をみるところであり、実際には行われていない。他のネフローゼ症候群においても有効性を明確に示した報告はなく、今後、臨床試験によるエビデンスを得る必要がある。

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

【薬物動態】

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

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

【他の薬物との相互作用】

ステロイドは多くの他の薬剤と相互作用をもつため注意が必要である（表 5）。

【副作用】

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

投与中、常に注意が必要な副作用は感染症、消化性潰瘍であり、投与早期でみられるのは、

表5 ステロイドと他の薬剤の相互作用

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

(文献 66 より引用, 改変)

表6 ステロイドの副作用

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

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

【副作用への対策⁶⁷⁾】

①易感染性

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

②骨粗鬆症

ステロイドによる腸管からの Ca 吸収低下, 腎からの Ca 排泄低下による二次性副甲状腺機能亢進症, 骨芽細胞の増殖・機能抑制, 破骨細胞の機能亢進などにより, 骨粗鬆症が発生しやすくなる。閉経後の女性では特に問題となる。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」は, 経口ステロイド (プレドニゾロン換算 5 mg/日以上) を 3 か月以上使用する症例では, 薬物療法 (第

一選択はビスホスホネート製剤、第二選択は活性型ビタミンD₃製剤やビタミンK₂製剤)を推奨している⁶⁸⁾。

③消化性潰瘍

ステロイドによる胃粘液・プロスタグランジン産生低下、肉芽形成不良により潰瘍が難治性となりやすい。ステロイド使用前に消化管スクリーニングを行い、予防にはプロトンポンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬を用いる。投与中も便潜血などによる定期検査を行う。

④血栓形成

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

⑤脂質異常症

ネフローゼ症候群による脂質異常症をステロイドは悪化させことがある。

⑥ステロイド精神病

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

⑦ステロイド糖尿病

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

⑧大腿骨頭壊死症

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

⑨B型肝炎の再燃「*de novo* B型肝炎」

ステロイドと免疫抑制薬の併用でB型肝炎が再燃することが報告されている。B型肝炎が明らかに持続感染している場合には、ステロイドに免疫抑制薬を加えるような強力な免疫抑制療法で致死的な劇症肝炎化する可能性があるので、行うべきではない。また、抗HBs抗体、抗HBC抗体が陽性である既感染者に対して、強力な免疫抑制が必要となった場合には、HBV-DNAの測定を行い、ウイルスが消失していることを確認してから行うべきである。その後も定期的にHBV-DNAの測定を繰り返すことが推奨される。ウイルスの持続感染が認められた場合には、核酸アナログによるB型肝炎ウイルス治療を行ってから治療をするほうが好ましく、肝

臓専門医に相談することを推奨する⁶⁹⁾。

2 免疫抑制薬

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

ネフローゼ症候群に使用される免疫抑制薬は下記に分類される。わが国で原発性糸球体疾患に保険適用があるのは、シクロスボリンとミゾリビンとシクロホスファミドのみである。海外では、シクロホスファミドが小児の微小変化型ネフローゼ症候群（MCNS）（米国）に、シクロスボリンがステロイド抵抗性またはステロイド依存性ネフローゼ症候群（英国）に保険適用をもつが、タクロリムス、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、クロラムブシル（日本未発売）など、他の免疫抑制薬の多くは原発性糸球体疾患に保険適用をもたない。

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

1) シクロスボリン (cyclosporin : CyA)

【作用機序】

カルシニューリンはTリンパ球が刺激されて活性化される際に作用するCa²⁺-カルモジュリン依存性の脱リン酸化酵素で、活性化によりIL-2などのサイトカイン産生を誘導するが、CyAはカルシニューリンを阻害する薬剤である。ネフローゼ症候群では、これまで蛋白尿にかかる糸球体上皮（足細胞）障害を誘発するT細胞の活性化をCyAが抑制すると考えられてきた。これに加えて、最近の研究では足細胞においてカルシニューリンが引き起こす脱リン酸化をCyAが直接阻止して、尿蛋白減少に導く可能性も示されている^{70,71)}。

【有効性の報告】

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

【禁忌】

妊娠・授乳婦（腎移植においては妊娠でも使用されている）。

【使用法】

わが国では、ネフローゼ症候群の頻回再発型には1.5mg/kg/日、ステロイド抵抗性には3mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与する⁷⁶⁾。必要有効最小量を6ヶ月投与し、有効な場合は

1年は継続する。MCNSの頻回再発型では中止できない場合もあり、長期投与を余儀なくされることもある。また、止むを得ない場合にはステロイド抵抗性と同様3mg/kg/日までの增量は可能と思われる。一般的にはステロイドに併用するが、糖尿病などでステロイドが使用できないときは単独投与されることもあり、単独投与では再発が多いとされている⁷⁷⁾。最近、均一化されたマイクロエマルジョン製剤の実用化により血中濃度が安定したため、1日1回食前投与を推奨する報告も少なくない^{78~81)}。その場合には、初期量を2mg/kg/日からとし、後述のように血中濃度を測定して、增量が必要であれば3mg/kg/日までの範囲で投与量を調節する。6ヶ月以上使用して効果がみられない場合は中止する。また、寛解導入後に副作用に備え減量を考慮するが、再発にも注意しなければならない。

【薬物動態】

CyAの薬理効果と副作用である腎毒性は血中濃度に依存する。CyAは内服後胆汁に排泄され、脂溶性で胆汁酸の影響を受けやすい。このため、当初の剤型では血中濃度は不安定であり、有効血中濃度の目安として、服用前のいわゆるトラフ値(C_0)が使用されてきた。これに対してその後に実用化されたマイクロエマルジョン製剤では、食前に服用した場合には吸収は安定し、ほぼ均一な AUC_{0-4} (area under the blood concentration curve) が得られるとともに、ピーク値(C_{max})となる服用後1~2時間の血中濃度(C_1-C_2)と AUC_{0-4} が相関することも明らかになった^{77~80)}。しかし、マイクロエマルジョン製剤でも消化管吸収に個人差があるため、症例ごとに血中濃度を測定し (therapeutic drug monitoring : TDM, 治療薬物モニタリング), 至適投与量を決める必要がある。一般に、 AUC_{0-4} を繰り返し測定することは困難なため、 C_2 値の測定で十分であり、600~900ng/mLが好ましい値と考えられる⁸⁰⁾。これまで一般的に測定されてきた C_0 に関しては、最近の結果では AUC_{0-4} との相関は認められない⁸¹⁾。 C_0 −100ng/mL以下にすることが過剰投与を防ぐことになる。

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

【血中濃度測定方法】

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

【他の薬物との相互作用】

CyAは多くの薬剤と相互作用がある(表7)。

表7 シクロスボリンと他の薬剤の相互作用

【併用禁忌薬剤】

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

【注意を要する併用薬剤】

・シクロスボリン濃度を上昇させる薬剤

アミオダロン、Ca拮抗薬、高用量副腎皮質ステロイド薬、エリスロマイシン、ノルフロキサシン、アゾール系抗真菌薬、卵胞・黄体ホルモン薬、ダナゾール、アロブリノール、メトクロラミド、グレーブフルーツジュース

・シクロスボリン濃度を低下させる薬剤

リファンピシン、チクロピジン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、プロブコール、テルビナフィン、セイヨウオトギリソウ

・腎障害の副作用を有する薬剤

ガンシクロビル、アムホテリシンB、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、バンコマイシン、スルファメトキサゾール、ジクロフェナク、インドメタシン、ベザフィブロート、メルファラン（注射）

【副作用】

腎障害、高血圧、耐糖能障害、多毛、歯肉腫脹、神經障害、振戦などがある。長期間（12～18ヶ月）使用する場合は必要に応じて再腎生検で腎毒性を評価することが勧められている⁷⁶⁾。

2) タクロリムス (tacrolimus : TAC)

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

【作用機序】

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

【有効性の報告】

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

【禁忌】

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

【使用法】

ループス腎炎には1.5～3mgを1日1回夕食後に内服する。

【薬物動態】

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

【他の薬物との相互作用】

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

【副作用】

腎障害、高カリウム血症、耐糖能障害、心不全、不整脈などがある。

3) アザチオプリン (azathioprine : AZP)

【作用機序】

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

【有効性の報告】

免疫抑制作用は弱いが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⁸⁵⁾。

【禁忌】

妊婦・授乳婦、白血球数 3,000/mm³以下の患者

【使用法】

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

【薬物動態】

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

【他の薬物との相互作用】

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

【副作用】

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

4) ミゾリビン (mizoribine : MZR)

【作用機序】

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

【有効性の報告】

FSGS⁸⁶⁾, MCNS, MN などへの効果が症例報告されている。わが国での原発性ネフローゼ症候群に関する市販後調査でも MZR 併用有効例がみられたが⁸⁷⁾, 厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班難治性ネフローゼ症候群分科会の成績でも、膜性腎症においてそれを裏付ける結果が得られた⁸⁸⁾。

【禁忌】

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

【使用法】

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

【薬物動態】

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

【他の薬物との相互作用】

併用禁忌は生ワクチン

【副作用】

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

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

【作用機序】

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

【有効性の報告】

欧米では、ループス腎炎や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の寛解導入、維持に有効とされている。また、MN⁸⁹⁾、MCNS、FSGS⁹⁰⁾での有効性も単発的に報告されているが、基本的に CyA やシクロホスファミドが継続できない例に使用されることが多い。

【禁忌】

催奇形性や母乳中への移行があるため、妊娠や授乳中の女性への投与は禁忌である。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合

にのみ投与する。

【使用法】

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

【薬物動態】

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

【他の薬物との相互作用】

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

【副作用】

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

6) シクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA)

【作用機序】

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

【有効性の報告】

活動性の高いループス腎炎、ANCA 関連血管炎、膜性増殖性腎炎などの難治性ネフローゼ症候群の治療に使用されている。欧米では、CPA は MN に有効とされているが⁹¹⁾、難治性ネフローゼ症候群に関するわが国での多施設共同後ろ向き研究では、ステロイド単独治療を上回る成績は得られていない⁹²⁾。厚生労働省進行性腎障害研究班では ANCA 関連腎炎で一定の条件下で使用が推奨されている。

【禁忌】

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

【使用法】

経口：欧米では 2.5～3.0 mg/kg/日を 8 週間使用するが、わが国では 50～100 mg/日で 8～12 週間投与することが多い⁷⁾。

点滴静注 (IVCY)：経口法とほぼ同等の効果で、副作用は IVCY のほうが少ないとされる⁹²⁾。

わが国では CPA 500 mg または 500 mg/m²を月 1～2 回、1 時間以上かけて点滴静注する。

【薬物動態】

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

【他の薬物との相互作用】

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

【副作用】

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

投与後 2～3 週で出現しやすい白血球減少 (白血球数 3,500/mm³、好中球 1,500/mm³以下) では日和見感染の危険性が増加するため減量を検討する。

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

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

7) リツキシマブ (rituximab)

【作用機序】

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

【有効性の報告】

膜性腎症への有効性を示唆する報告はあるものの原発性ネフローゼ症候群に関してはまだ十分な知見が得られていない。主に小児の難治性ネフローゼ症候群への有効性が報告されている⁹⁸⁾。

【使用法】

小児には 375 mg/m²/回 (最大 500 mg/回) 4 回投与 (週 1 回) で使用されるが、成人には、わが国では 500 mg/回を 1 回⁹⁹⁾、海外では 1,000 mg/回を 2 週間間隔で 2 回投与が有効との症例報告がある¹⁰⁰⁾。1 回投与法では効果が弱いとされるが、投与量や投与法についてはまだ確立されていない。

【薬物動態】

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

【副作用】

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

今後の研究課題

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

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