

ステートメント

■初期治療

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

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

■再発時の治療

プレドニゾロン 20～30 mg/日もしくは初期投与量を投与する。

■頻回再発型、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

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

■補助療法として

1) 必要に応じて、HMG-CoA 還元酵素阻害薬や抗凝固薬を使用する。

2) 高血圧を呈する症例ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）の使用を考慮する。

1 概要

微小変化型ネフローゼ症候群は、小児に好発する疾患であるが、難治性ネフローゼ症候群の疫学の項で述べたように、成人においても多く、わが国の一次性ネフローゼ症候群の 38.7% を占める重要な疾患である。これは、以前の調査でも同様である¹⁵⁷⁾。副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）に対する反応性は良好であり、90%以上の症例で寛解に至る^{158,159)}が、再発が約 30～70%程度にみられ^{158,160)}、頻回再発やステロイド依存性を示す症例も存在する。これらの症例においては長期的なステロイドの使用や免疫抑制薬の併用が必要となることがあるため、副作用を最小限にし、再発を抑制する治療が重要である。病因は明らかではないが、T 細胞の機能異常により糸球体の蛋白透過性亢進状態が生じることが一因と考えられている¹⁶¹⁾。

2 診断のポイント

臨床的には急激な発症が特徴であり、突然の浮腫をきたすことが多い。高度の蛋白尿や低ア

ルブミン血症、脂質異常症が認められ、胸腹水の貯留をきたすこともある。尿蛋白の選択性は高選択性のことが多く、治療に対する反応が良好である¹⁶²⁾。成人において顕微鏡的血尿が観察されることは稀ではなく、約20～30%に報告されている^{159,162,163)}。急性腎不全をきたす症例もあり、高齢、高血圧、高度蛋白尿をきたす症例に多い¹⁶²⁾。

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

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

3 治療

微小変化型ネフローゼ症候群（MCNSの治療）のアルゴリズムを図9に示す。

1) 初期治療と再発時の治療

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

維持および再発時の治療についてはエビデンスとなりうる比較対照研究がなく、エビデンスに基づいて治療法を確定することは困難である。小児のRCT^{167,168)}や成人の観察研究¹⁶⁹⁾で投与期間が短いと再発率が高いことが示されており、急速な減量には注意が必要と考えられるが、長期投与による副作用も考慮して投与期間を調節する必要がある。減量方法を決定するためのエビデンスもなく、患者の病態に応じて調整する。5～10mgまで減量後は1～2年間維持することが一般的である。

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

再発時の治療としては、一般にステロイドで治療を行う。初期治療と同様の治療を行った報告¹⁶²⁾と初期量よりも少ない量で治療を行った報告¹⁵⁹⁾があるが、比較したデータはなく、本指針では20～30mgもしくは初期投与量を目安とし、実際の投与量は患者の病態に応じて決定することとする。

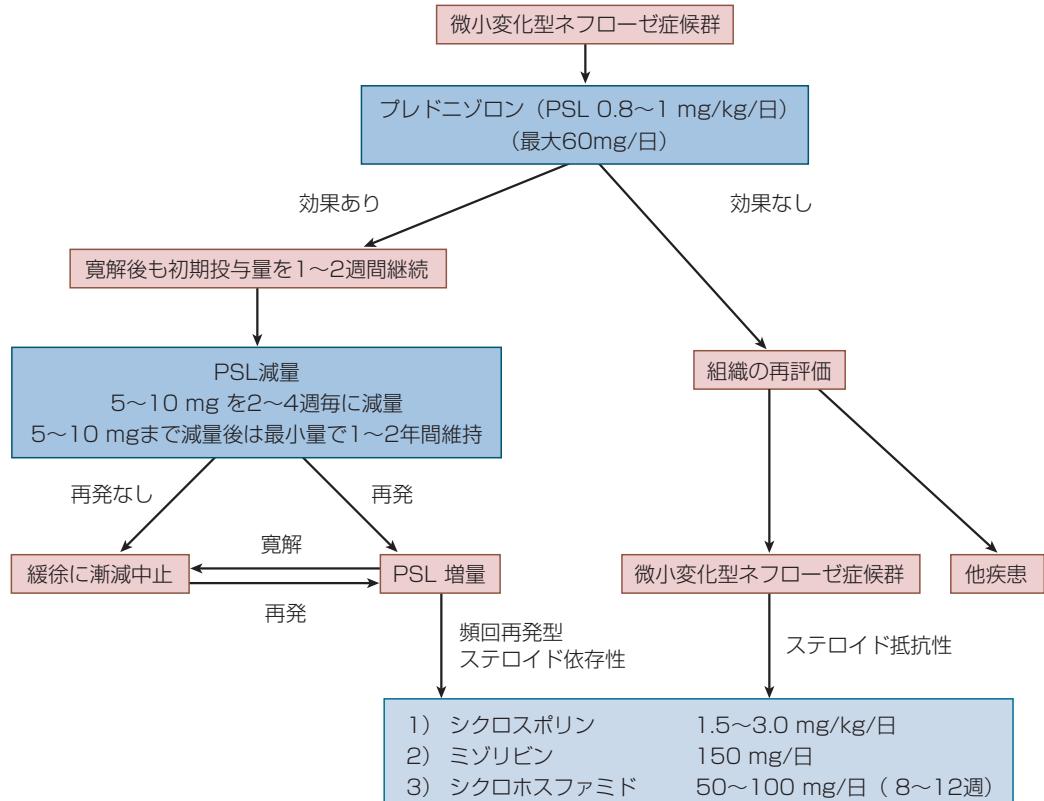


図9 微小変化型ネフローゼ症候群の治療のアルゴリズム

ミヅリビンは頻回再発型ネフローゼ症候群の保険適用はない

ステロイドパルス療法については、Imbasciati ら⁶²⁾がステロイドパルス療法と低用量ステロイドを組み合わせた治療法と通常の経口ステロイドを比較したRCTを行い、ステロイドパルス療法群において、成人では副作用が少なく小児では早期寛解が得られたことを報告している。わが国の実地臨床でも、早期寛解導入目的あるいは内服ステロイド薬への反応不良例に対してステロイドパルス療法が行われる場合もある。通常、メチルプレドニゾロン 500~1,000 mg/日が 3 日間、静脈内に投与される。副作用を減じる目的で隔日投与を行った報告も認められるが、Waldman ら¹⁶²⁾の研究では、寛解、再発、副作用の点で連日投与との違いは示されていない。わが国においても MCNS に対してメチルプレドニゾロンより強力なスレブタン酸メチルプレドニゾロン 400 mg のパルス療法（後療法として PSL 30 mg/日）とプレドニゾロン 30 mg/日との二重盲検無作為化試験が行われたが、MCNS については有効性、安全性に有意差がなかった⁶⁴⁾。また、ステロイドパルス療法を行う場合のステロイド投与量については、スレブタン酸メチルプレドニゾロン 200, 400, 800 mg の無作為化試験で 3 群間に有効性、安全性に有意差がなかったことも報告されている⁶⁵⁾。

2) 頻回再発型・ステロイド依存性 MCNS の治療

微小変化型ネフローゼ症候群はステロイド投与により多くが寛解するが、その後の再発がきわめて多く 30～70%に認められ^{158～160)}、その一部は頻回再発をきたす。頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群の治療については、再発時にステロイドを增量し、再発予防とステロイドを減量する目的で免疫抑制薬の併用を考慮する。わが国で頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対して保険適用とされている免疫抑制薬はシクロスボリンとシクロホスファミドである。シクロスボリンを副腎皮質ステロイドに追加することにより、寛解が得られる症例が報告されている^{170,171)}。RCT は、シクロスボ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¹⁷²⁾のみで、2 年後の寛解維持率は、シクロスボリン投与群で 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。

シクロスボリンは投与中止による再発の可能性が高く^{170,171)}、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¹⁰⁾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ボ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、C₂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。シクロスボ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¹⁰⁾。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^{162,163)}、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¹⁶²⁾、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¹⁰⁾。

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ボリンの有効性が報告されており^{162,173)}、治療薬として推奨されている¹⁰⁾。シクロホスファミド^{162,163)}、アザチオプリン¹⁷⁴⁾、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）¹⁶²⁾などの有効性も報告されているが、シクロスボ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¹⁶²⁾。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、シクロスボリンとミゾリビンとシクロホスファミドの3剤である。成人のMCNSで、ステロイドやシクロスボリンの治療を行っても6ヶ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¹⁰⁾。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^{51,175)}。

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^{176,177)}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¹⁷⁸⁾。

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