

## 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、シクロスボリン 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. 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。
4. 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

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 tRNAleu	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)

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な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 (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。可溶性ウロキナーゼ受容体（suPAR）がFSGSの原因となる可能性が示されている<sup>184a)</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1g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（ステロイド）

まず、プレドニゾロン換算1mg/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、数ヶ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0.5～2mg/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、シクロスルピラン（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500～1,000mg/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

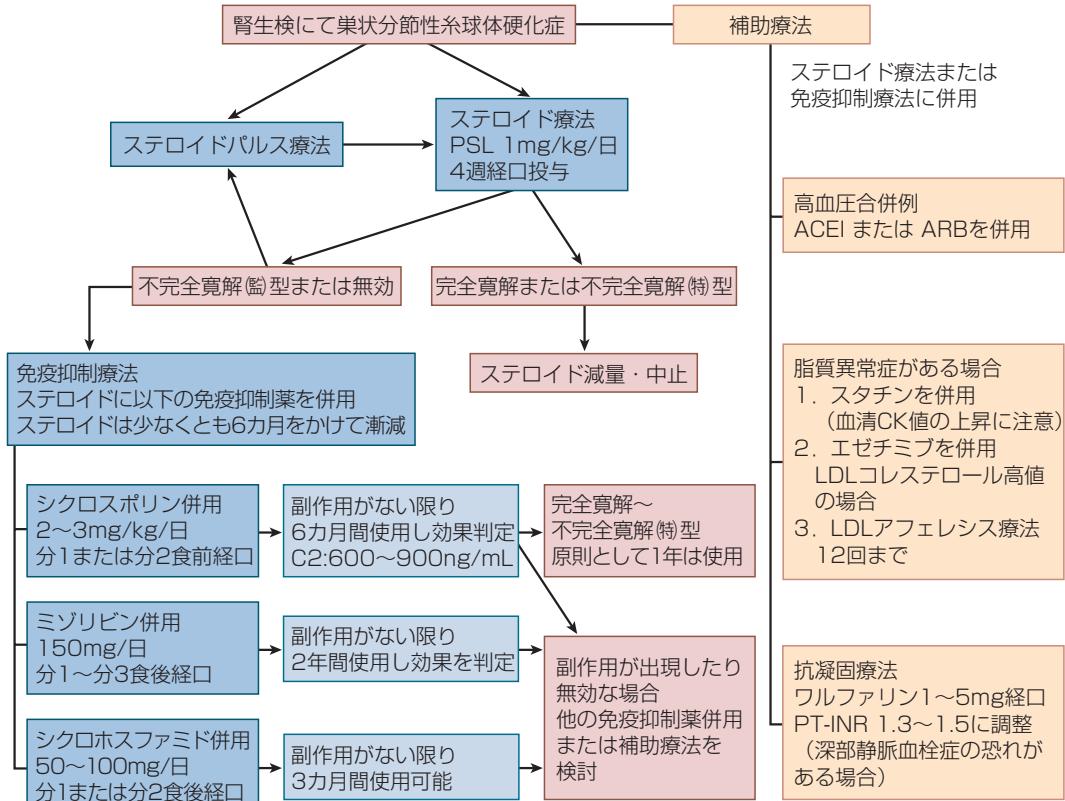


図 10 巢状分節性糸球体硬化症の治療のアルゴリズム

能なのは、カルシニューリン阻害薬のシクロスボリン (CyA) とプリン代謝拮抗薬であるミゾリビン (MZR)、アルキル化薬シクロホスファミド (CPA) 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シクロスボリン (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 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が示された<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ミヅリビン (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>202,203)</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>205,208)</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、あるいは使用量を減じなければならないような場合に、比較的安全に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してきた。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、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は通常のステロイド療法・免疫抑制療法のみでは寛解が得られにくいくことから、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な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静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