

# VIII

## 膜性腎症の診療指針

### ステートメント

#### ■初期治療

プレドニゾロン（PSL）0.6～0.8 mg/kg/日相当を投与する。

#### ■ステロイド抵抗性

ステロイドで4週以上治療しても、完全寛解あるいは不完全寛解Ⅰ型（尿蛋白1g/日未満）に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制薬、シクロスポリン2.0～3.0 mg/kg/日、またはミゾリピン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) 動静脈血栓形成の恐れに対しては抗凝固薬を考慮する。

## 1 概 要

膜性腎症は、中高年者においてネフローゼ症候群を呈する疾患のなかで最も頻度が高く、その多くがステロイド抵抗性を示すことから、重要な疾患と考えられてきた。わが国における本症の予後は、欧米のそれに比較して良好と報告され、ステロイド単独投与により寛解に至る例も少なくないが<sup>7,8,204)</sup>、免疫抑制薬の併用により尿蛋白が減少し予後の改善が期待できる<sup>205)</sup>。一方、病態や予後に影響を与えるさまざまな合併症を呈する恐れもあるので、それらの予防や治療を兼ねていわゆる補助療法を併用することも考慮しなければならない。

## 2 診断のポイント

膜性腎症は病理診断で確定するため、腎生検の実施は必須である。しかし、その病態を総合的に判断すると、ある程度予測が可能な場合も少なくない。すなわち、中高年者に多く、ネフローゼ症候群を呈しても、尿蛋白の増加が必ずしも急速ではない。したがって、浮腫なども目立たないため、むしろ脂質異常症などが本症発見のきっかけとなることもある。血尿は約20%にみられ軽度なことが多いとされてきたが、厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班（以

下、研究班)の全国調査では約40%に達していた<sup>7,8)</sup>。尿蛋白選択性は高いものから低いものまでさまざまであり、高いものほど予後良好であるといわれている<sup>205,206)</sup>。高血圧は10~35%に併発するが、研究班の報告では約20%であった<sup>7,8)</sup>。

膜性腎症では、膠原病や悪性腫瘍などに続発する例や抗リウマチ薬などによる薬剤性の例も知られており、まずこれらの可能性を検索する必要がある。一方、特発性膜性腎症は糸球体上皮の抗原を標的とする抗体の集積によって、*in situ*で発症するとの説が以前から有力であり、その抗体としてIgG<sub>4</sub>が報告されているが<sup>148-150)</sup>、最近、欧米および中国で特発性膜性腎症の原因の70~80%がM型ホスホリパーゼA2受容体抗原が原因であると報告されている<sup>207)</sup>。今後、このような研究が治療の糸口となることも期待される。

### 3 治療の方針

これまでの多くの研究が、尿蛋白の減少すなわち寛解を目指すことが予後の改善に有用であることを示している<sup>8,13)</sup>。このことを目的とする治療の主体はステロイドを含む免疫抑制薬であるが、長期予後を観察した結果、30%程度は自然寛解するといわれている<sup>206,208,209)</sup>。患者が高齢者であることを考慮すれば、副作用の多い免疫抑制薬の使用よりは、対症的に利尿薬などにより浮腫の軽減を図るか、尿蛋白の減少を期待していわゆる補助療法にて経過を観察することも一つの選択肢である。このような観点から、特発性ネフローゼ症候群の治療に関して最近行われたワークショップ<sup>10)</sup>では、尿蛋白が4g/日以下の場合、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)が第一選択薬として勧告された。しかし、いずれ寛解に達するとはいえ、ネフローゼ症候群のように長期間多量の尿蛋白を排出する状態では、浮腫によるQOLの低下やさまざまな合併症を引き起こす恐れがある。したがって、年齢や尿蛋白量を勘案しながら、早期の寛解を目指すためにはステロイドや免疫抑制薬を主体とした治療法を検討する必要がある。このため、[図 11](#)のような治療のアルゴリズムを示し、以下に主な治療について述べる。

#### 1) 副腎皮質ステロイド薬(ステロイド)

わが国では、ステロイド単独による寛解例が少なくないことから<sup>7,8,204)</sup>、今後もステロイドを第一選択薬として考えるべきである。ただし、欧米ではステロイド単独治療の有効性は臨床試験において十分なエビデンスが得られていない。初期投与量は他のネフローゼ症候群と比較してやや少なく、プレドニゾロン(PSL)換算で0.6~0.8mg/kg標準体重/日の服用が妥当と考えられるが、年齢や合併症を考慮して増減が必要である。一般に、ステロイド抵抗性が否かを見極めるために、1カ月以上は単独で投与するが、高齢者などで長期投与による副作用の恐れがある場合には、単独投与は2週間程度として他の免疫抑制薬を併用し、ステロイドは早期の減量が望ましい。

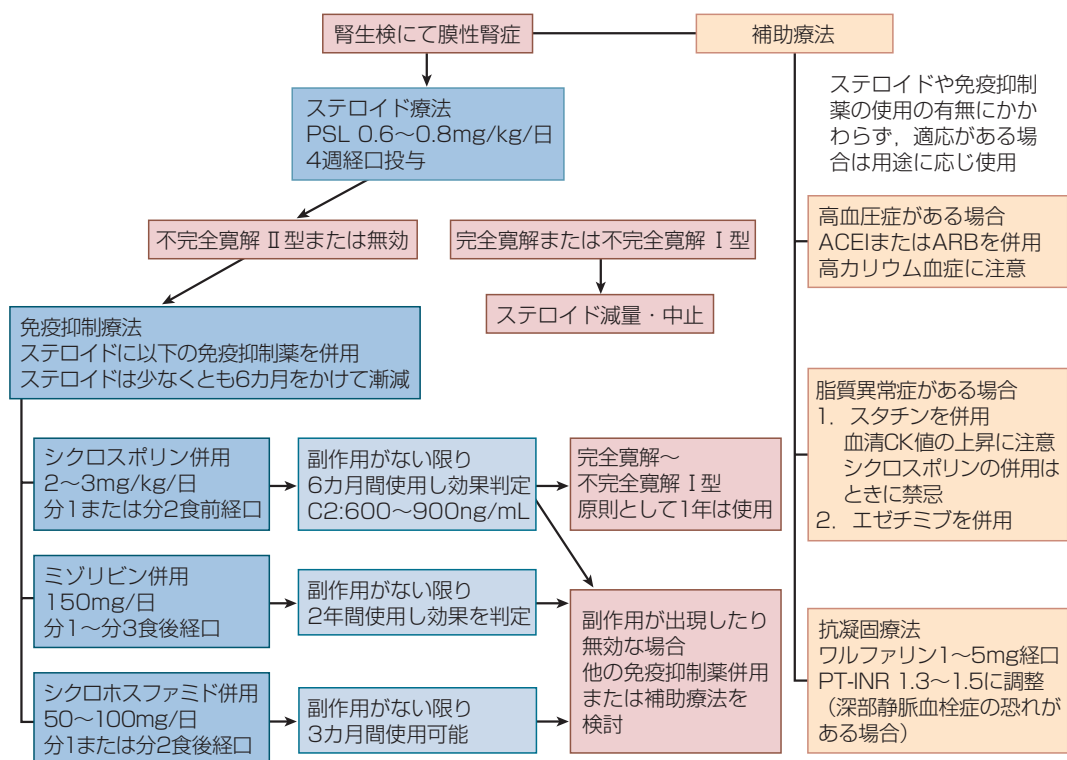


図 11 膜性腎症の治療のアルゴリズム

## 2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬の単独使用による有効性を示した報告はほとんどなく、ステロイドとの併用が原則である。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があるが、最近、B 細胞モノクローナル抗体（リツキシマブ）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、使用可能なのはカルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン（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。これまで研究班でも、これらの薬剤の効果を検証する臨床研究を行ってきたが<sup>80,88)</sup>、そのことを踏まえてステロイドに併用する免疫抑制薬について述べる。

### ①シクロスポリン（CyA）

単独使用の報告もあるが、ステロイドとの併用において、無作為対照試験での有効性が示されている<sup>72,73)</sup>。アルキル化薬などに比べ再発率が高いとされるが、骨髓抑制作用がないことから、免疫抑制薬としては第一選択薬と考えられる。これまでステロイド抵抗性ネフローゼ症候群では 3 mg/kg 標準体重を 1 日 2 分割で服用し、投与量はいわゆるトラフ値を測定して調整することが基本となってきた。しかし、最近一般的に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>78,79)</sup>。研究班の前向き無作為対照試験では、この方法により CyA 服用2時間後の血中濃度 ( $C_2$ ) が 600 ng/mL 以上に上昇するとともに、寛解率も有意に高めることが示された<sup>80,88)</sup>。このような知見から、2~3 mg/kg 標準体重を朝食前一括投与し、 $C_1$  または  $C_2$  の血中濃度が 600~900 ng/mL になるように調整することが、CyA 治療では有用と思われる。副作用がない限り6カ月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。なお、CyA の投与にあたっては、以下のような副作用や血中濃度測定に関する諸問題があることに留意したい。

CyA は高血圧を誘発する恐れがあり、腎臓については、尿細管障害、細動脈病変、間質線維化など器質的障害が副作用として問題視されてきた。また、さまざまな神経障害を引き起こすことも指摘されている。このため、膜性腎症のような高齢者に発症しやすい疾患では、特にこれらの障害に注意を払う必要がある<sup>74)</sup>。年余にわたる使用に際しては、腎機能の推移を観察するとともに、場合によっては経時的腎生検も考慮する。なお、他の薬剤との相互作用や、CyA の血中濃度測定法にも注意が必要であるが、これらについては他項で述べる。

## ②ミゾリビン (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普及している。現在、1日150 mg を3回に分けて服用することが基本とされている<sup>210)</sup>。しかし、血中濃度が十分上昇しないとの指摘もあったので、研究班では、朝の一括投与と従来の3分割投与の比較を行った<sup>80)</sup>。測定した範囲において、一括投与と3分割投与間の血中濃度に大きな差がみられず、治療効果にも有意差が認められなかったが、両群ともに2年の経過で過半数の症例は不完全寛解I型(尿蛋白1 g/日以下)以上の寛解に達した<sup>80)</sup>。この結果は、市販後調査として行われた前向きオープンラベル比較対照試験<sup>88)</sup>の膜性腎症に関するサブ解析結果とほぼ同等であり、ステロイド単独投与の効果を凌ぐものであった。また、MZR では骨髄抑制や間質性肺炎の発症に注意しなければならないが、対象症例ではこれらを含め副作用はほとんどなかった。このような観点から、MZR は長期間安全に使用できる免疫抑制薬と考えられる。以上の点から、MZR は1日150 mg を一括あるいは2~3回分割投与とする。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2年程度の使用を考える。しかし、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。腎機能低下時には、過剰とならないように服薬量を減量する必要がある。

## ③アルキル化薬 (シクロホスファミド, CPA)

欧米ではステロイドとアルキル化薬の併用が、メタ解析やいくつかの無作為対照試験により膜性腎症に有効とされてきた。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未承認である。一方、CPA はクロラムブチルと同等の有効性を示すアルキル化薬<sup>11,211)</sup>と考えられ、

しばしば第一選択薬として扱われており、わが国でも使われる場合が少なくなかった。しかし、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>7,8)</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みられなかった。一方、これらのアルキル化薬には汎血球減少を引き起こす骨髄抑制、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報告されているので<sup>212)</sup>、3 カ月以上の長期投与は好ましくない。CPA は、一般に 50~100 mg を 1 日 1 回ないし 2 分割での服用が原則であるが、CyA や MZR の効果がみられない場合に限り使用し、短期間にとどめるべきであろう。

## 4 補助療法

膜性腎症の治療の中心は免疫抑制療法であるが、高血圧症、脂質異常症、動静脈血栓症などの合併症が併発しやすく、これらが全身状態の悪化や腎障害の進行にかかわる恐れがあるので、その対策として補助療法が必要である。

### 1) 降圧薬

高血圧は膜性腎症の併発症として頻度が高く、進行因子としても報告されている<sup>7,206)</sup>。このため、高血圧を有する場合は、減塩などの食事療法などとともに降圧薬を積極的に使用することが勧められる。他の腎疾患におけるのと同様、ACEI や ARB は抗酸化作用や抗炎症作用などもあるといわれ、第一に考えるべき薬剤であるが<sup>208,213)</sup>、高カリウム血症の出現には十分な注意が必要である。一方、CyA 投与時にみられる輸入細動脈を主体とした狭窄による高血圧に対しては、カルシウム拮抗薬が適応になる<sup>214)</sup>。

### 2) 脂質異常症治療薬

ネフローゼ症候群の症状として、多くの場合高コレステロール血症が認められる。高コレステロール血症は、糸球体硬化の進行因子であるとともに、膜性腎症にみられるように高齢者で長期間持続すると、心血管障害の危険因子となるので、早期からの対策が必要である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、小規模ながら膜性腎症における無作為対照試験で効果が示されており<sup>107)</sup>、ARB と同様、抗酸化作用や抗炎症作用も指摘されているので、併用を試みるべき薬剤である。ただし、前述のように CyA の併用などでは CPK 上昇や横紋筋融解症の発症に注意しなければならない。また、エゼチミブも高コレステロール血症が改善しない場合は考慮する。

### 3) 抗血小板薬・抗凝固薬

従来より、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対してジピリダモールが保険適用とされているが、膜性腎症に対する効果は明らかではない。膜性腎症では動静脈血栓症の併発が多いとされているので、それらの予防のためにも併用が考えられるが、実際にその危険性が高い場合にはワルファリンのような抗凝固薬を使用すべきである。

### 今後の研究課題

- 1) ステロイドおよびその併用免疫抑制薬は、再発や増悪防止のためにどのくらいの期間使用可能か。
- 2) シクロスポリンやミゾリビンの予後改善効果は、欧米で使用が可能であるアルキル化薬などのそれを上回るのか。
- 3) 膜性腎症における補助療法（降圧薬や脂質異常症改善薬など）は、長期予後の改善に有用か。
- 4) PLA2 受容体関連膜性腎症の発症率