

特集：ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群治療の進歩—成人領域

横山 仁* 浅香充宏 山谷秀喜 和田隆志**

はじめに

わが国における成人ネフローゼ症候群の基礎疾患は、糖尿病性腎症の増加によりその構成比率が変化してきているが、その治療は食事療法と薬物療法(免疫抑制療法, 抗血小板薬, アンジオテンシン AT1 受容体拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいは非ステロイド性消炎薬)ならびに浮腫軽減, 血栓予防などの対症療法に分かれる。成人領域では, 特発性ネフローゼ症候群の免疫抑制療法は, 副腎皮質ステロイド(以下, ステロイド)を中心に行われているが, ステロイド抵抗性あるいは依存例に対しては免疫抑制薬や生物製剤が用いられている。免疫抑制薬は, 歴史的には半月体形成性腎炎に対するナイトロジェンマスタードの使用に始まり, アルキル化薬やプリン代謝拮抗薬が主体であった。これら免疫抑制薬は治療ターゲットである免疫担当・炎症性細胞のみならず非特異的に核酸代謝を阻害することによる副作用を伴った。一方, 移植医療において有効性が確立されてきた, カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン(cyclosporine: CyA)ならびにタクロリムス(tacrolimus, FK506)が, 難治性ネフローゼ症候群

やループス腎炎を主体に進行性腎障害に対しても応用され, 一部は保険医療の適用となっている^{1,2)}。

本稿では, ネフローゼ症候群治療における免疫抑制薬や生物製剤の薬理機序を中心に, 成人領域における治療法の現況と今後の応用について概説する。

ネフローゼ症候群に用いられる主な免疫抑制薬の分類と機序

これまでにステロイドならびに免疫抑制薬, 生物製剤が, ネフローゼ症候群の治療に用いられた経過を図1に示す。

1. プリン代謝拮抗薬

プリン代謝系の DNA (RNA) 合成を抑制することで薬理効果を発揮する。このプリン代謝系には salvage 系と *de novo* 系があり, リンパ球の核酸代謝では *de novo* 系が主であり, ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil: MMF)やミゾリビン(mizoribine: MZB)はこの *de novo* 系に働くことにより, アザチオプリン(azathiop-

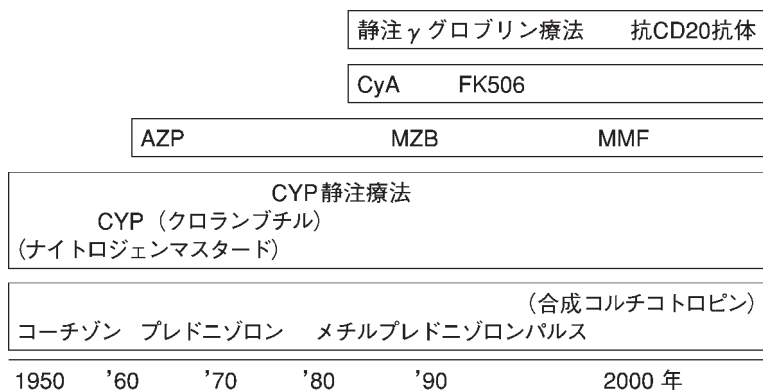


図1 ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬・生物製剤の応用

1. アルキル化薬：シクロホスファミド(CYP), クロランブチル*
2. プリン代謝拮抗薬：アザチオプリン(AZP)**, ミゾリビン(MZB), ミコフェノール酸モフェチル(MMF)**
3. カルシニューリン阻害薬：シクロスポリン(CyA), タクロリムス(FK506)**
4. 生物製剤：ガンマグロブリン**, 抗CD20抗体(rituximab)**

*：本邦未承認, **：ネフローゼ症候群に保険適用外

Advances in the treatment of adult nephrotic syndrome

* 金沢医科大学腎機能治療学, ** 金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部

表 臨床的根拠に基づいた成人ネフローゼ症候群の治療評価

対象と方法(例数)		結果	報告者(年)
微小変化型ネフローゼ症候群			
レベル1	PSL vs. 対照群(成人125例)	PSL群の早期寛解	Black(1970)
レベル1	PSL vs. MPパルス(89例)	小児MPパルス例で早期寛解	Imbasciati(1985)
巣状分節性糸球体硬化症			
レベル1	PSL治療のメタ解析	PSL高用量群で寛解増加	Korbet(1998)
レベル2	PSL+CyA(26例) vs. PSLのみ(23例)	CyA群で寛解の増加(70% vs. 4%)	Catran(1999)
膜性腎症			
副腎皮質ステロイド			
レベル1	PSL vs. 対照群(72例)	PSL群に寛解が多い	CSAINS(1979)
レベル1	PSL vs. 対照群(158例)	PSL群早期寛解, 予後に差なし	Catran(1989)
レベル1	PSL vs. 対照群(107例)	PSL群早期寛解, 予後に差なし	Cameron(1990)
免疫抑制薬/生物製剤			
レベル1	MPパルス+CH vs. 対照群(81例)	パルスCH群で予後の改善	Ponticelli(1984/95)
レベル1	MPパルス+CH vs. MPパルス(92例)	CH併用群で早期寛解	Ponticelli(1992)
レベル1	CyA vs. placebo(51例)	70%に改善(placebo 23%)	Catran(2001)
レベル5	MMF 2.0 g/日併用(16例)	6例(38%)に尿蛋白減少	Miller(2000)
レベル5	Rituximab 3カ月併用(14例)	8例(57%)に有効	Ruggenti(2003/06)

PSL : prednisolone, MP : methylprednisolone, CyA : cyclosporine, CH : chlorambucil, MMF : mycophenolate mofetil

prine : AZP)に比べよりリンパ球に対する選択性が高いと考えられる。

MZB : 本邦で独自に開発され、1980年より臨床応用されている薬剤で、GMP合成に必要なIMPデヒドロゲナーゼ(IMPDH)とGMPシンセターゼを阻害することによるGMP生成抑制を介して細胞周期のG1～S期に作用し、T・Bリンパ球の増殖を抑制する。

MMF : ミコフェノール酸(mycophenolic acid : MPA)のプロドラッグで肝で加水分解される。*de novo*系プリン合成に必要なIMPDHにMPAが選択的に結合することにより特異的・可逆的にT・Bリンパ球のDNA合成を抑制する。

2. アルキル化薬

シクロホスファミド(cyclophosphamide : CYP) : ナイトロジェンマスタードの誘導体であり、グアニンをアルキル化することによりDNA合成阻害ならびにRNAへの転写阻害を示す。T・Bリンパ球に作用するが、Bリンパ球に対する作用がより強い。

クロランブチル(chlorambucil : CHB) : CYPとともに代表的なアルキル化薬であり、欧米でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に使用されているが、本邦未承認である。

3. カルシニューリン阻害薬

CyAならびにFK506の免疫抑制作用は、主としてTリンパ球の増殖活性化因子であるIL-2およびインターフェロン γ などの産生阻害による。この機序として、Tリン

パ球受容体刺激によって惹起されるホスホリパーゼC活性化による細胞内シグナル伝達系の下流にあるカルモジュリンとカルシニューリンA・B複合体を介するCa²⁺依存性のホスファターゼ活性をCyAはシクロスポリン結合蛋白(シクロフィリン)と結合することにより、またFK506はFK結合蛋白(FKBP-12)と結合することにより阻害する。ネフローゼ症候群における作用機序として、免疫抑制効果と糸球体係蹄上皮細胞の小胞体ストレス改善によるネフリン発現(本誌の楊論文参照)、ならびにサイズバリエーション選択性の改善が報告されている³⁾。

成人ネフローゼ症候群における治療の実際

成人領域における特発性ネフローゼ症候群のエビデンスに基づいた治療成績を概説する(表)。

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

本症の約10%にみられるステロイド抵抗性あるいは頻回再発例に加えて初期治療からの免疫抑制薬併用が試みられている。

CyA : 単独あるいはステロイドとの併用により早期に寛解導入が可能である。現在、ステロイド抵抗性あるいは頻回再発例に対して1.5～3.0 mg/kg/日の分2投与により全血トランプ濃度50～150 ng/mLでのコントロールが勧められている。早期寛解導入が認められたが、小児で確認さ

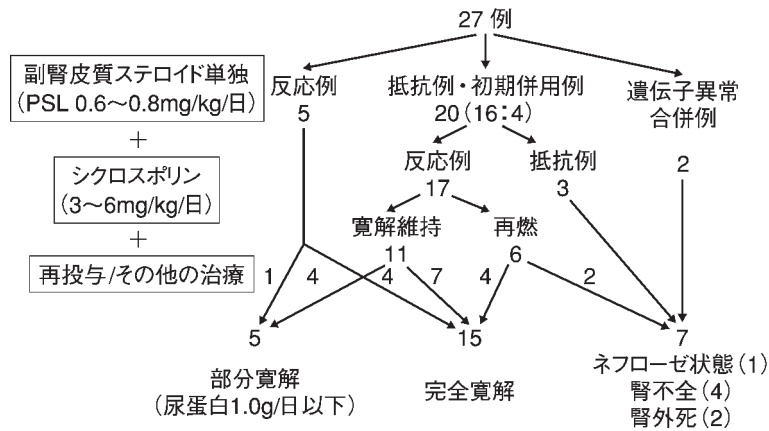


図2 成人巣状分節性糸球体硬化症に対するステロイドとシクロスポリンの段階的治療効果(1987~2006年)

れた頻回再発抑制効果は成人では有意ではなかった。Matsumotoらはメチルプレドニゾロン(methylprednisolone: MP)パルス療法とCyA併用療法により早期寛解導入と寛解維持に有効であると報告している⁴⁾。

MZB: placeboを対照にMZB 4 mg/kg/日、48週間併用により10歳以下の小児において再発率の抑制と寛解期間の延長が報告されたが、成人領域での有効性は未解決である。

CYP: 成人・小児の頻回再発例あるいはステロイド依存例の寛解維持に2 mg/kg/日(50~100 mg/日)を3~6カ月投与で有効であるが、長期的には催腫瘍性があり、総投与量が10 gを超えないように注意する必要がある。

2. 巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis: FSGS)

FSGSは1956年のRichの報告以来、予後不良の疾患として知られ、その最も重要な因子は初期治療に対する反応性である。実際、1999年に厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班が実施したわが国の221例における予後調査でも、完全寛解あるいは尿蛋白1.0 g/日以下の不完全寛解I型に改善した症例の予後は良好であることが確認され、根拠に基づいた治療として免疫抑制療法を中心とした薬物療法の有効性が認められている^{1,2)}。しかし、本特集にもまとめられている係蹄上皮細胞の遺伝子異常(NPHS2/podocin, CD2AP, mitochondria異常症)に基づく症例においては、ステロイド抵抗性のみならず免疫抑制薬に対しても抵抗性を示すことが報告されている⁵⁾。この点を考慮してステロイドならびに免疫抑制療法を選択しなければならない。

CyA: Cattranらのステロイド0.15 mg/kg/日とCyA 3.5 mg/kg/日併用療法の比較試験において、寛解率がステロ

イド単独治療群の4%に比べ70%と良好な成績が得られている⁶⁾。われわれもプレドニゾロン(PSL)40 mg/日、8週治療に対して抵抗性を示した成人16例においてCyA 3~6 mg/kg/日、4週併用により初期の反応性を88%に認め、最終的には75%が完全寛解あるいは不完全寛解I型に改善した²⁾。その後の検討結果を図2に示すが、遺伝子異常を伴う症例を除けば初期治療で88%に寛解をみている。

FK506: CyA抵抗性あるいは依存性FSGSに対してPSL 1.0 mg/kg/日とFK 0.5 mg/kg/日併用により68%に蛋白減少効果が認められた⁷⁾。

その他の免疫抑制薬: MZBあるいはMMFがステロイド抵抗例に試みられているが、症例報告にとどまっている。

3. 膜性腎症(membranous nephropathy: MN)

厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班が実施したわが国の1,008例の調査では、本症の20年生存率は60%であり、特にネフローゼの持続例では良好でなかった¹⁾。本症に対する治療戦略では、基礎の病態に対応した免疫抑制療法あるいは非免疫療法の選択が重要と考えられる。つまり、ネフローゼあるいは不完全寛解II型を呈する症例が積極的な治療対象であり、早期寛解導入と蛋白尿の遷延化例では、長期の腎機能保護による予後の改善を主眼とする治療選択が必要と考えられる。これまでの知見をまとめて、厚生労働省特定疾患進行性腎障害調査研究班より診療指針が提言されている(図3)¹⁾。

CyA: これまでステロイド抵抗例ならびにPonticelliプロトコール抵抗例に対して有効であることが報告されている。腎機能保持効果についてCattranらは、無作為抽出比較対照試験においてCyA群(3.5 mg/kg/日、12カ月)において尿蛋白減少と同時に腎機能低下速度の改善を認めてい

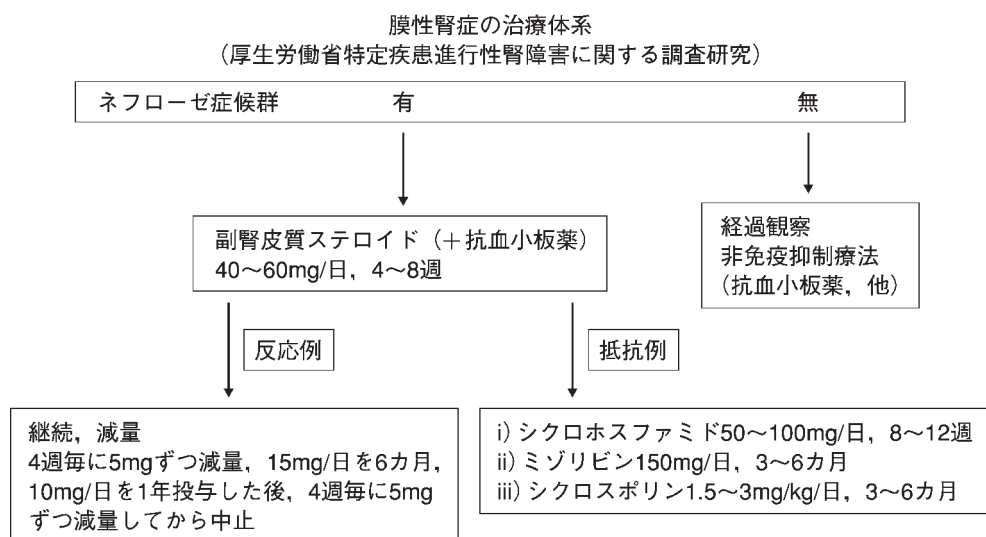


図3 膜性腎症に対する治療指針

る。CyAの投与量としては、副作用を考慮すると4 mg/kg/日以下、トラフ値100~150 ng/mLを目安とし、3カ月間反応が認められない場合は中止する。効果が確認されれば6~12カ月継続し、漸減中止するのが妥当と考えられる。CyA中止後再燃例あるいは依存例については腎機能を確認し再投与あるいは維持投与する⁸⁾。

CYP：これまで2つの無作為抽出比較試験で対照群との間に差はなかったと報告されたが、Ponticelliらが従来のプロトコルのCBとCYP(0.25 mg/kg)とを比較した試験で、蛋白尿と腎機能低下の抑制について両者が同等の結果が得られ、ネフローゼを呈する本症に有効と考えられる。

CHB：Ponticelliプロトコル(CB, 0.2 mg/kg, 隔月3クール)として知られ、ヨーロッパにおける標準的治療となっているが、わが国では未承認のため一般には用いられていない。ステロイドとの併用により10年後の腎生存率が対照の62%に比して92%と良好であり、有意に腎死を抑制した⁹⁾。

生物製剤のネフローゼ症候群への応用

静注免疫グロブリンならびに抗CD20抗体(rituximab)を中心に解説する。

初期治療時における感染症の合併はネフローゼ症候群の治療上重要な問題であり、この点を予防する意味で、ネフローゼ症候群に対する静注免疫グロブリン療法が考慮される。膜性腎症に対する静注免疫グロブリン療法は、1980年代にイタリアのグループならびにわが国の杉崎らにより

検討されたが広く普及するに至らなかった。自験例30例では、金沢分類均一型において静注免疫グロブリン療法は、早期に不完全寛解I型への改善をもたらすと同時に感染症予防が確認され、長期予後においても免疫抑制療法との間に差を認めなかった¹⁰⁾。またRemuzziらのグループから、治療抵抗性膜性腎症においてBリンパ球表面抗原であるCD20に対するモノクローナル抗体(rituximab)治療により約60%の症例で尿蛋白減少と血清蛋白の改善ならびにその適応と予後が報告された¹¹⁾。免疫複合体による糸球体障害においてBリンパ球をターゲットとする新しい治療法として注目されている。ネフローゼ症候群に対する生物製剤ははまだ保険診療の対象ではないが、関節リウマチをはじめ各種炎症性疾患では、抗TNF- α 抗体あるいはTNF受容体誘導体がすでに臨床に应用されその有効性が確立している。今後、ネフローゼ症候群に対する生物製剤の応用が期待されるが、生物製剤では、発熱をはじめとする全身症状が感作された後の再投与時に認められる。また、制御Tリンパ球(Treg)を誘導すると考えられた抗CD28抗体“superagonist antibody” TGN1412のphase 1において全身性サイトカイン病が惹起されたことが報告され、ヒトへの応用時には十分な注意を要することを喚起している。

ネフローゼ症候群に対するアフェレシス治療

現在、ネフローゼ症候群(FSGS)に対してLDLアフェレシスの保険診療が認められている。さらに腎移植後再発を含めてステロイド抵抗FSGS例に対してprotein-Aあ

るいは抗免疫グロブリン抗体カラムによる吸着療法の効果が報告されている¹²⁾。特に LDL 吸着は、ステロイド抵抗例の寛解のみならずステロイド単独治療に比べて早期の寛解導入の可能性が示された¹³⁾。また、protein-A あるいは抗免疫グロブリン抗体カラムによる吸着療法の効果は、最初に腎移植後の再発例において報告されたが、特発性 FSGS に対してもいずれの吸着療法とも同様の効果を示すことが報告されている¹⁴⁾。さらにリンパ球除去療法 (LCAP) の効果を MCNS 4 例、FSGS 3 例、膜性腎症 1 例、巣状糸球体硬化を伴う膜性腎症 1 例、ならびに移植後再発性 FSGS 1 例の計 10 例で検討したところ、膜性腎症と FSGS の各 1 例を除く 8 例に -30% 以上の尿蛋白減少を認め、その後の免疫抑制療法にも良好な反応を示した。LCAP に対する反応性により、ネフローゼ症候群の基礎にある病態の相異と免疫抑制療法に対する反応性ならびに疾患予後との関連が示され、LCAP の更なる治療応用が期待される¹⁵⁾。

まとめと展望

本稿では、成人特発性ネフローゼ症候群における免疫抑制薬ならびに生物製剤の治療応用と根拠に基づいた治療成績の改善を述べた。今後、症例に即した有効かつ安全な治療指針の策定が待たれる。最近、糖尿病性腎症など従来は非免疫的機序によると考えられてきた腎障害においても、免疫的機序と同様にサイトカイン、ケモカインがその進展過程において共通経路をなすことが注目されている。実際、ストレプトゾトシン誘導糖尿病性腎症ラットモデルにおいて MMF や MZB がその進展を予防したと報告され、今後のネフローゼ症候群の免疫抑制薬あるいは生物製剤の応用を考えるうえで興味深い。

文献

1. 界 秀人, 黒川 清, 齊藤喬雄, 椎木英夫, 西 慎一, 御手洗哲也, 横山 仁, 吉村吾志夫, 頼岡徳在. 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 : 751-761.
2. Yokoyama H, Wada T, Takasawa K, Takakuwa H, Kobayashi K. Strategies for treatment of adult nephrotic syndrome by cyclosporin A (cyclosporine). *Exp Nephrol* 1999 ; 3 : S40-S47.
3. Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK, Myers BD. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 290-298.
4. Matsumoto H, Nakao T, Okada T, Nagaoka Y, Takeguchi F, Tomura R, Iwasawa H. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med* 2004 ; 43 : 668-673.
5. Johnstone DB, Holzman LB. Clinical impact of research on the podocyte slit diaphragm. *Nat Clin Prac* 2006 ; 2 : 271-282.
6. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, Maxwell DR, Kunis CL. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 2220-2226.
7. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TD, Griffith M, McLean AG, Palmer A, Taube D. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3062-3067.
8. Cattran DC. Management of membranous nephropathy : When and What for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1188-1194.
9. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 1600-1604.
10. Yokoyama H, Goshima S, Wada T, Takaeda M, Furuichi K, Kobayashi K, Kida H. The short- and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2379-2386.
11. Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M, Peena A, Cravedi P, Bontempelli M, Remuzzi G. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy : Who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 738-748.
12. Bosch T, Wendler T. Extracorporeal plasma treatment in primary and recurrent focal segmental glomerular sclerosis : A review. *Ther Apher* 2001 ; 5 : 155-160.
13. Muso E, Yashiro M, Matsushima M, Yoshida H, Sawanishi K, Sasayama S. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 257-264.
14. Dantal J, Godfrin Y, Koll R, Perretto S, Naulet J, Bouhours JF, Souillou JP. Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in patients with relapsing nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1709-1715.
15. Yokoyama H, Shimizu M, Wada T, Yoshimoto K, Iwata Y, Shimizu K, Sakai N, Furuichi F, Hisada Y, Takakuwa H, Kobayashi K. The beneficial effects of lymphocytapheresis for treatment of nephrotic syndrome. *Ther Apher* 2002 ; 6 : 167-173.