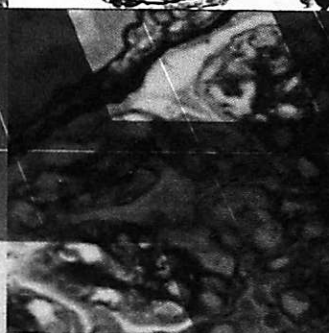
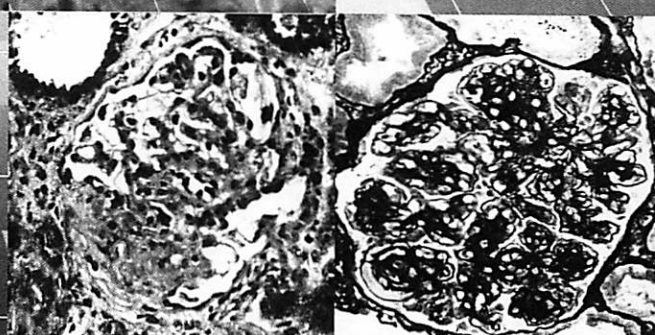
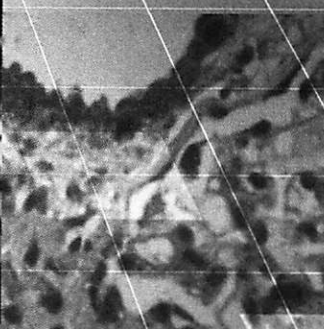
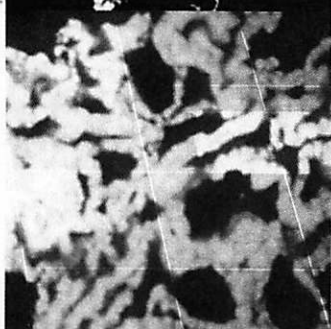
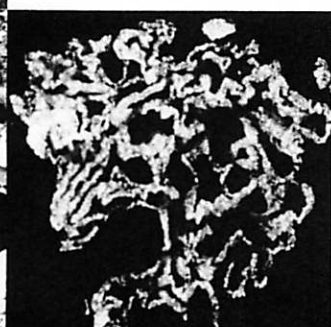
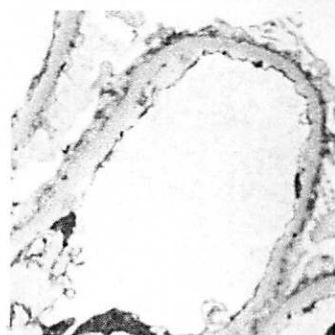


ネフローゼ症候群診療指針 ダイジェスト版

厚生労働省難治性疾患克服研究事業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



I ネフローゼ症候群の診断基準・治療効果判定基準

ネフローゼ症候群は糸球体からの大量のアルブミンの漏出を原因とする低蛋白血症に浮腫、高 LDL コレステロール血症を合併する症候群である。ネフローゼ症候群の診断基準（表 1）を改訂するとともに、尿蛋白量を数値化した予後判定基準を設け（表 2）、わが国で統一した基準で診療し、臨床研究にも応用できるように診療指針を改訂した。また、治療反応により難治性ネフローゼ症候群を分類し、表 3 にまとめた。

診断・治療効果判定に使用する尿蛋白は 1 日蓄尿して定量することが望ましいが、外来患者で蓄尿ができない場合や、高齢者などで正確な蓄尿ができない場合もあり、代用する指標として、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比（g/gCr）比が 1 日尿蛋白量の目安になる。ネフローゼ症候群の寛解後の経過観察は尿試験紙を使用して簡易判定ができるように、試験紙法における簡易判定基準も併記した。

治療効果の判定の時期は、1 カ月、6 カ月目に行う。ネフローゼ症候群に対する初期治療で十分量のステロイド治療により効果がみられる時期である 4 週間目（1 カ月目）で治療方針の変更がおこることから 1 カ月目の判定を重要視した。6 カ月の時点で、十分量のステロイドと免疫抑制薬を使用しても尿蛋白が減少しない場合を難治性ネフローゼ症候群と定義する。

完全寛解は尿蛋白 0.3 g/日未満とし、0.3 g/gCr 未満に相当する。不完全寛解 I 型以下（1 g/日未満）に尿蛋白を減少させることは、予後改善につながり、治療の目標である。

成人においてネフローゼ症候群の治療を継続して長期にわたって行う必要がある場合があり、このような長期にわたりステロイドと免疫抑制薬による治療が必要なネフローゼ症候群の予後、ならびに副作用について実態調査が必要である。治療が 2 年以上にわたり継続して行われるようなネフローゼ症候群患者を長期治療依存型ネフローゼ症候群と新たに定義した。

表 1 成人ネフローゼ症候群の診断基準

（平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班）

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。
（随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる）。
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dL 以下。血清総蛋白量 6.0 g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）

注 1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症（低蛋白血症）の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。

注 2) 浮腫は本症候群の必須条件でないが、重要な所見である。

注 3) 脂質異常症は本症候群の必須条件でない。

注 4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

表 2 ネフローゼ症候群の治療効果判定基準

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班)

<p>治療効果の判定は治療開始後 1 カ月、6 カ月の尿蛋白量定量で行う。</p> <p>完全寛解：尿蛋白 < 0.3 g/日</p> <p>不完全寛解 I 型：0.3 g/日 ≤ 尿蛋白 < 1.0 g/日</p> <p>不完全寛解 II 型：1.0 g/日 ≤ 尿蛋白 < 3.5 g/日</p> <p>無効：尿蛋白 ≥ 3.5 g/日</p>

- 注 1) ネフローゼ症候群の診断・治療効果判定は 24 時間蓄尿により判断すべきであるが、蓄尿ができない場合には、随時尿の尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) を使用してもよい。
- 注 2) 6 カ月の時点で完全寛解、不完全寛解 I 型の判定には、原則として臨床症状および血清蛋白の改善を含める。
- 注 3) 再発は完全寛解から、尿蛋白 1 g/日 (1 g/gCr) 以上、または (2+) 以上の尿蛋白が 2~3 回持続する場合とする。
- 注 4) 欧米においては、部分寛解 (partial remission) として尿蛋白の 50%以上の減少と定義することもあるが、日本の判定基準には含まない。

表 3 ネフローゼ症候群の治療反応による分類

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班)

<p>ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群</p> <p>十分量のステロイドのみで治療して 1 カ月後の判定で完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。</p> <p>難治性ネフローゼ症候群</p> <p>ステロイドと免疫抑制薬を含む種々の治療を 6 カ月行っても、完全寛解または不完全寛解 I 型に至らない場合とする。</p> <p>ステロイド依存性ネフローゼ症候群</p> <p>ステロイドを減量または中止後再発を 2 回以上繰り返すため、ステロイドを中止できない場合とする。</p> <p>頻回再発型ネフローゼ症候群</p> <p>6 カ月間に 2 回以上再発する場合とする。</p> <p>長期治療依存型ネフローゼ症候群</p> <p>2 年間以上継続してステロイド、免疫抑制薬などで治療されている場合とする。</p>
--

Ⅱ ネフローゼ症候群の疫学

1. 難治性ネフローゼ症候群の発症数

新規発症のネフローゼ症候群は年間 3,756~4,578 例と推定され、その内難治性ネフローゼ症候群は 1,000~1,200 症例と推定されている。

2. ネフローゼ症候群の病理分類

日本腎生検レジストリーの 1,197 例における病因分類 (図 1A) は、原発性 (一次性) 糸球体疾患が 61.0% と最も多く、次いで糖尿病性腎症 10.7%, IgA 腎症 5.2%, ループス腎炎が 4.5% を占めた。このうち一次性糸球体疾患 732 例の病型分類 (図 1B) では、微小糸球体変化 (微小変化型ネフローゼ症候群) が 38.7%, 膜性腎症 37.8%, 巣状分節性糸球体硬化症 11.1%, 膜性増殖性糸球体腎炎 (I 型, III 型) 6.6%, メサンギウム増殖性糸球体腎炎 2.9%, 半月体形成性壊死性糸球体腎炎 1.4% であった。

3. ネフローゼ症候群における年齢層別の病型頻度

いずれの年齢層別でも一次性糸球体疾患が主体であったが、20~65 歳未満で二次性糸球体疾患の比率が増加した。特に 15~65 歳未満でループス腎炎 (12.1~5.4%), 40 歳以後に糖尿病性腎症 (15.6~9.6%) とアミロイド腎症 (7.2~4.3%) の占める割合が増加していた。さらに、一次性疾患の病型分類 (図 2) では、40 歳未満では微小糸球体変化が 77.1~67.5% を占めており、40 歳以後でも 16.0% 以上の頻度で登録されていた。次いで 40 歳未満では巣状分節性糸球体硬化症が 17.5~7.1% を占めていた。一方、膜性腎症は 20 歳以後に登録され、40 歳以後では 58.2~54.6% の頻度であった。膜性増殖性糸球体腎炎 (I 型, III 型) はどの年代でも 10.8~2.1% であった。また、IgA 腎症を含むメサンギウム増殖性も各年齢層で 6.0~0.9% で登録されていた。

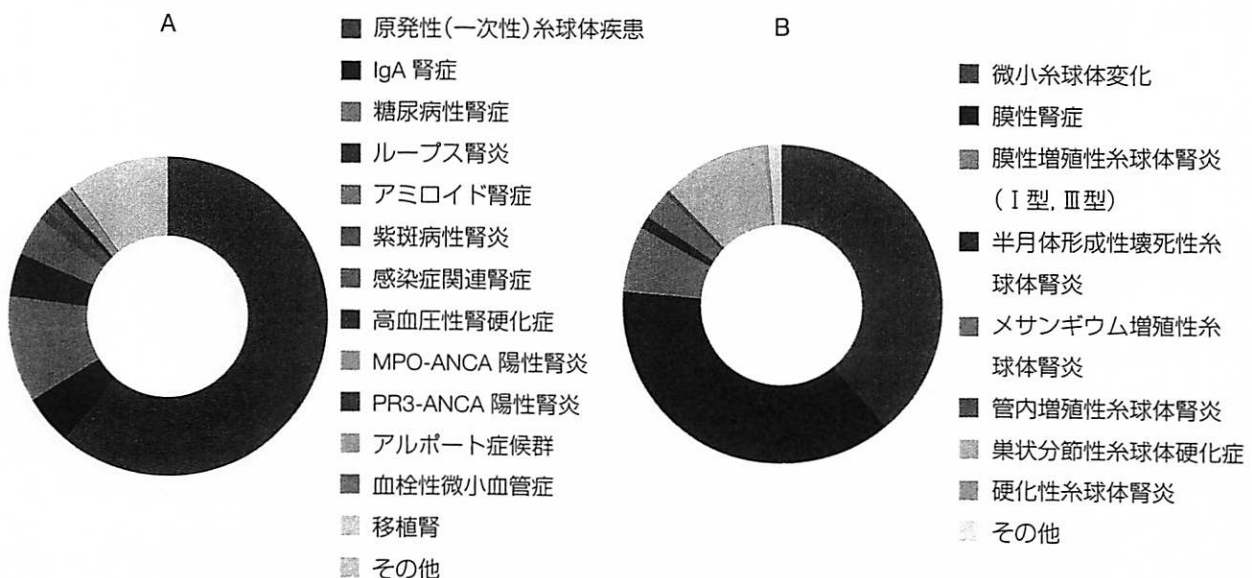


図 1 ネフローゼ症候群全例 (1,197 例) の病因分類 (A) と一次性ネフローゼ症候群 (732 例) の病型分類 (B)

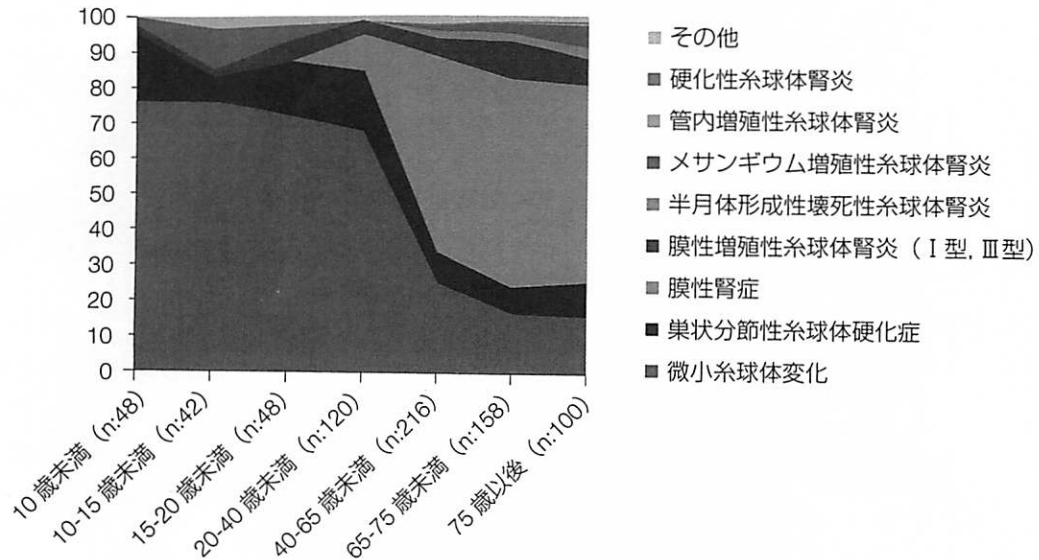


図2 一次性ネフローゼ症候群 (732 例) の年齢層別に見た病型分類

4. ネフローゼ症候群の予後

ネフローゼ症候群の予後に関しては全国の 85 医療施設へのアンケート調査で、昭和 50 年から平成 5 年に発症した成人の膜性腎症と巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率（末期腎不全に至らない割合）が報告されている。

膜性腎症 1,008 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 89%，15 年で 80%，20 年で 59%である。膜性腎症の長期予後は不良である（図 3）。

巣状分節性糸球体硬化症 278 例の腎生存率（透析非導入率）は 10 年で 85.3%，15 年で 60.1%，20 年で 33.5%と長期予後は膜性腎症よりも不良である（図 4）。

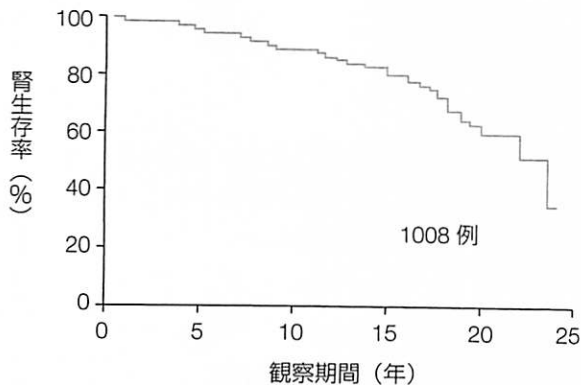


図3 膜性腎症の腎生存率

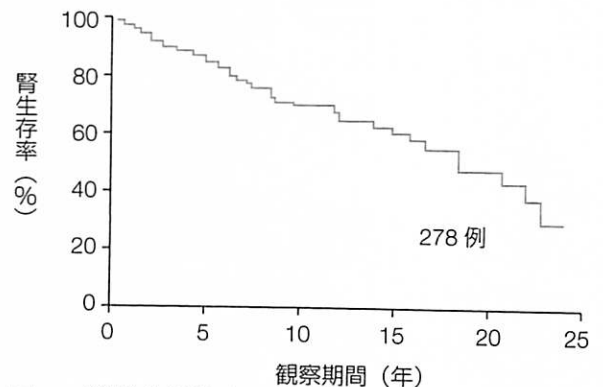


図4 巣状分節性糸球体硬化症の腎生存率

Ⅲ 浮腫の治療および腎保護を目的とした治療

1. 浮腫に対する治療

1. 浮腫に対する治療を行う際には有効循環血漿量を評価することが大切である。
2. 浮腫の治療の本質は Na バランスを是正すること、つまり Na 摂取を制限することと Na 排泄を促進することである。
3. 浮腫の軽減には利尿薬が有効である。ループ利尿薬が中心となるが、効果不十分な場合はチアジド系利尿薬を併用する。高カリウム血症のない症例では、アルドステロン拮抗薬の併用も検討される。
4. アルブミン製剤の投与は慎重であるべきで、単に浮腫軽減の目的で使用すべきでない。アルブミン濃度が 2.5 g/dL 以下で、膠質浸透圧の低下に起因する病態があり、他の方法では管理不能となった場合には、アルブミン製剤の投与が検討される。

2. 腎保護を目的としたその他の薬物療法

1. 尿蛋白が持続するネフローゼ症候群患者に対しては、ACE 阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の使用が推奨される。高カリウム血症に注意したうえで、アルドステロン拮抗薬の併用も検討される。
2. 長期にわたり高 LDL コレステロール血症が持続する場合には、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の使用が推奨される。

3. 腎保護を目的とした生活指導

1. 塩分制限が推奨される。
2. 低蛋白食の有効性に関しては十分なエビデンスはないが、少なくとも高蛋白食は推奨されない。
3. 蛋白異化を抑えるために十分なエネルギー摂取が推奨される。
4. 運動制限の有効性を支持する臨床的なエビデンスはない。
5. 血栓予防や長期的予後を考えた場合には、安静を強調するよりも適度な運動が推奨される。

Ⅳ ネフローゼ症候群の合併症と対策

1. ネフローゼ症候群における心血管障害

1. 難治性ネフローゼ症候群は、心血管イベント発症の高リスク群として、特に高齢者には予防対策 (血圧管理、循環器スクリーニング、適正な薬物治療) が推奨される。
2. 脂質代謝異常が持続すれば、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) を投与することが推奨されるが、横紋筋融解症の発症やシクロスポリンとの併用療法には細心の注意を払う。

2. ネフローゼ症候群における感染症

1. 難治性ネフローゼ症候群では、IgG や補体成分の低下がみられ、潜在的に液性免疫低下が存在することに加え、T 細胞系の免疫抑制もみられるなど、感染症の発症リスクが高い。

2. ネフローゼ症候群の患者では肺炎球菌ワクチンの接種が推奨される。
3. 1日20mg以上のプレドニゾロンや免疫抑制薬を長期間にわたり使用する場合には、顕著な細胞性免疫低下が生じるため、ニューモシスチス肺炎に対する予防的投薬を考慮する。
4. 適宜、日和見感染症のモニタリングを行いながら臨床症候に留意して早期診断に基づく迅速な治療が必要である。
5. 診療にかかわる医療従事者は「手洗い」など感染対策を遵守し感染予防に努めるとともに、感染予防についての患者教育を行うことが重要である。

3. ネフローゼ症候群における血栓症

1. ネフローゼ症候群では発症から6カ月以内に静脈血栓形成のリスクが高く、血清アルブミン値が2.0g/dL未満になればさらに血栓形成のリスクが高まる。
2. ネフローゼ症候群に伴う血栓形成のリスクと抗凝固療法に伴う出血の危険性について各患者について十分な評価を行う。
3. 過去に静脈血栓症の既往があれば、ワルファリンによる予防的抗凝固療法を考慮する。
4. 静脈血栓症由来の肺塞栓症が発症すれば、直ちにヘパリンを投与しAPTTを2.0~2.5倍に延長させ、血栓の状況を確認しながらワルファリン内服に移行し、PT-INRを2.0(1.5~2.5)とするように抗凝固療法を行う。

4. ネフローゼ症候群における悪性腫瘍

1. 成人のネフローゼ症候群では悪性腫瘍の合併率が高いことが知られ、特に本邦では消化器系悪性腫瘍の頻度が高い。
2. ネフローゼ症候群（特に膜性腎症）を診断した場合には、悪性腫瘍合併の可能性も考慮するべきである。
3. 生命予後から考えて悪性腫瘍の治療を優先すべきであるが、外科的切除を含む抗ガン治療によってもネフローゼ症候群は寛解しない症例も多い。
4. 免疫抑制療法に伴う発癌リスクについて、十分な注意を払う。

5. ネフローゼ症候群における急性腎不全

1. ネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症による有効循環血漿量の低下が急性腎前性腎不全を引き起こすことがあるので、適切な輸液・循環管理は重要である。
2. 感染症（特に敗血症）や腎静脈血栓症に付随する急性腎不全では、速やかに原因を除去する治療が推奨される。
3. RAS阻害薬は急性腎不全が発症した際には、一旦中止することが望ましい。
4. ネフローゼ症候群に合併する重症の急性腎不全では、積極的に血液透析も考慮する。

V 微小変化型ネフローゼ症候群の治療指針 (図5)

1. 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.

2. 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 (シクロスポリン 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.

3. 補助療法

- 必要に応じて, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) や抗凝固薬を使用する.
- 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 II 受容体拮抗薬の使用を考慮する.

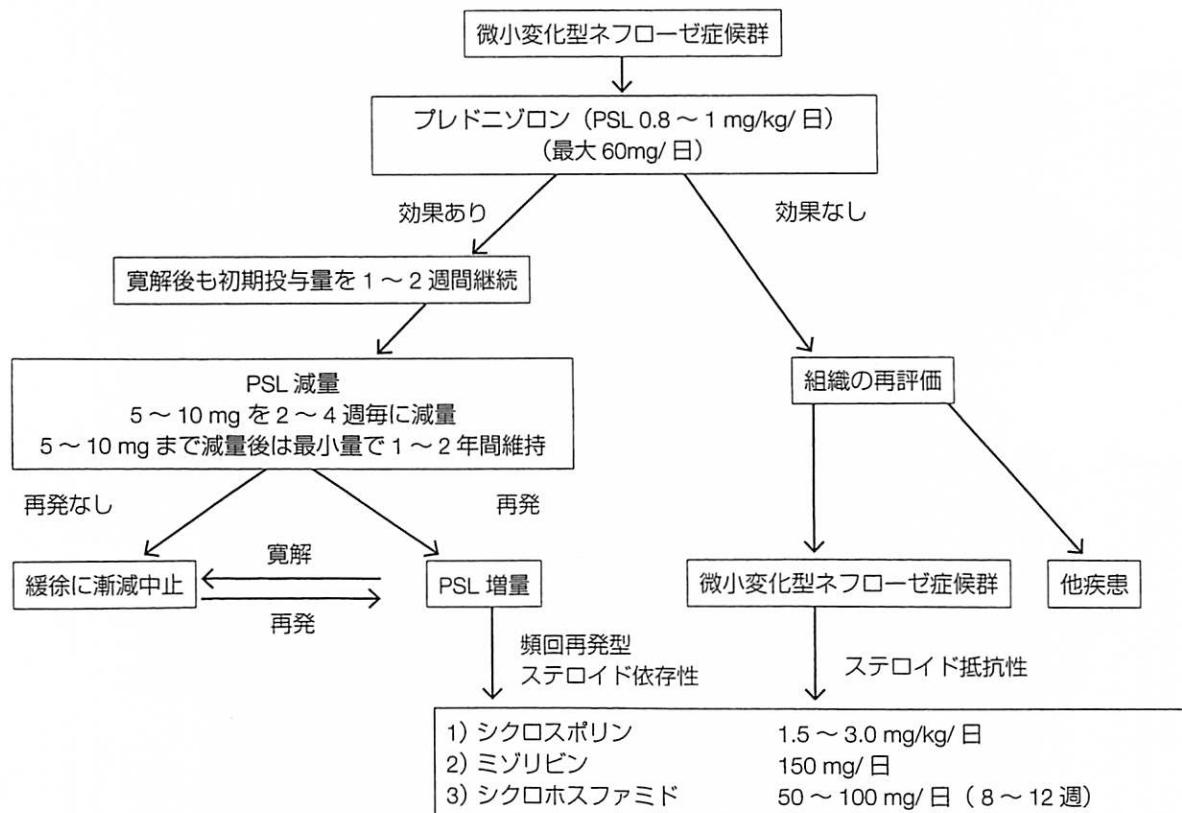


図5 微小変化型ネフローゼ症候群の治療のアルゴリズム

VI 巣状分節性糸球体硬化症の治療指針 (図6)

1. 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順じて減量する。

2. 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、シクロスポリン 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。

3. 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 ACEI や ARB 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 (スタチン) 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、蛋白尿減少効果と血栓症予防を期待して抗凝固薬や抗血小板薬を併用する。

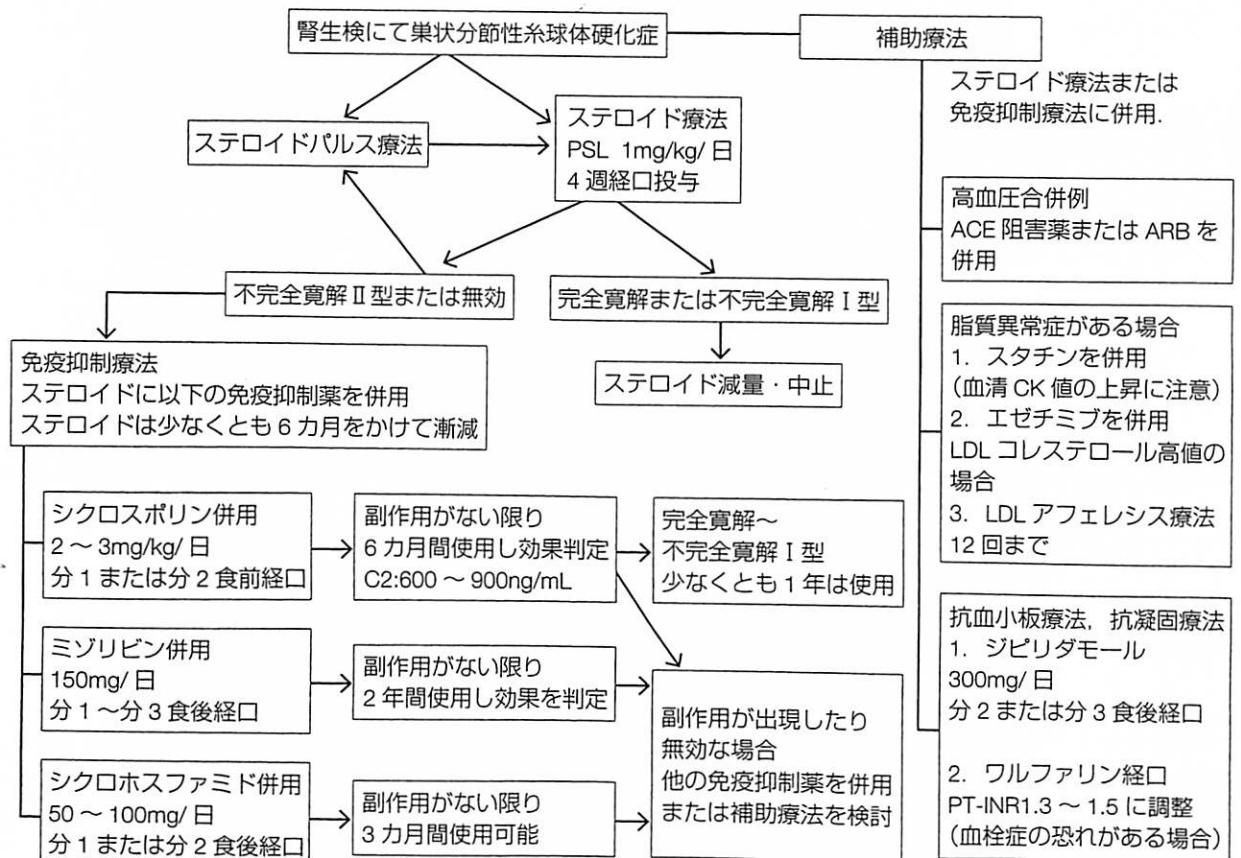


図6 巣状分節性糸球体硬化症の治療のアルゴリズム

Ⅶ 膜性腎症の治療指針 (図7)

1. 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。

2. 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。

3. 補助療法

- 1) 高血圧を呈する症例では ACEI や ARB 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 (スタチン) やエゼチミブの投与を考慮する。
- 3) 蛋白尿減少効果と血栓症予防を期待して抗血小板薬や抗凝固薬を併用する。ジピリダモールはステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に適用がある。動脈血栓形成の恐れに対してはワルファリンを考慮する。

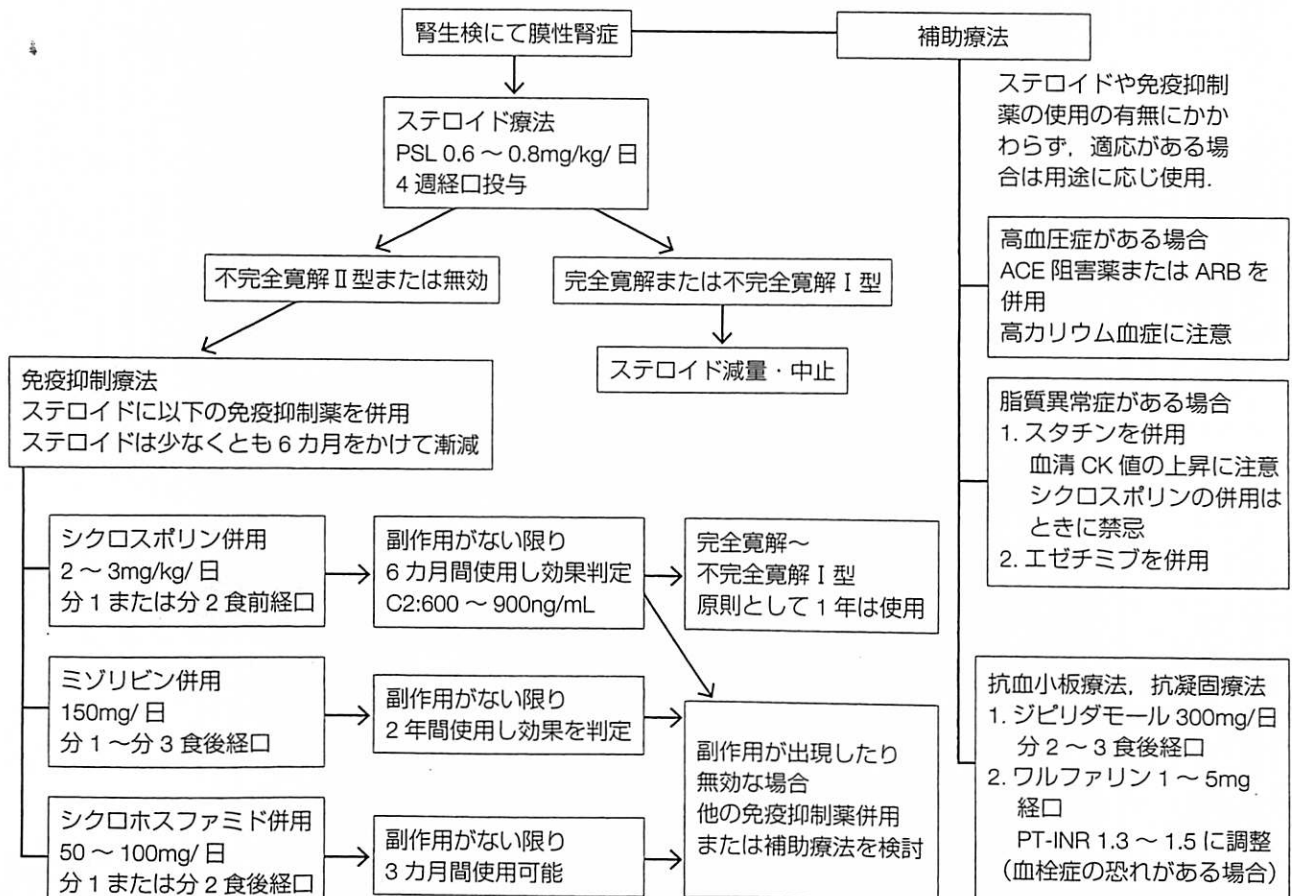
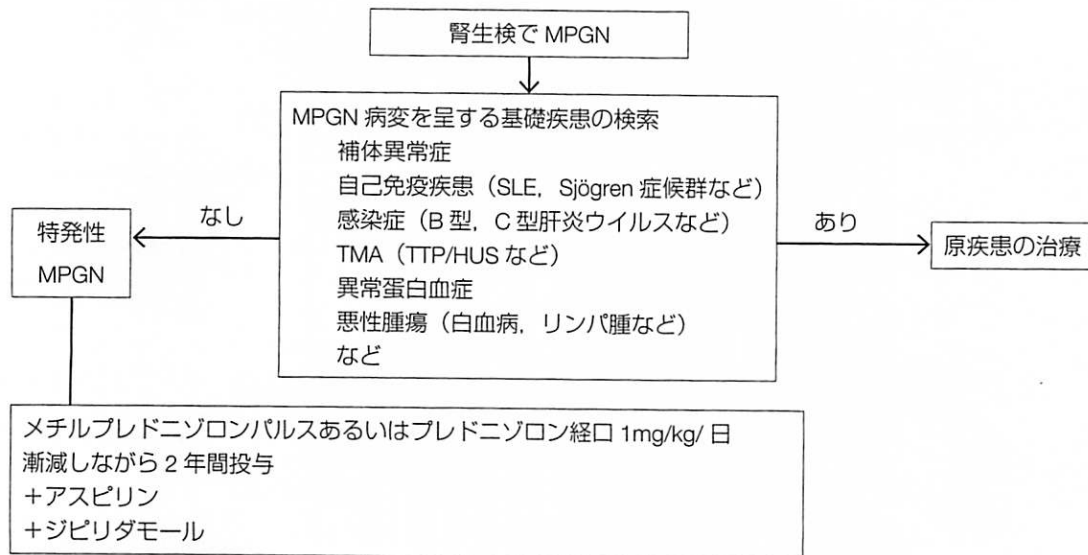


図7 膜性腎症の治療アルゴリズム

VIII 膜性増殖性糸球体腎炎 (図 8)

1. 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) は稀な疾患であるが、腎生検の約 6% を占める。
2. MPGN 病変はさまざまな疾患の続発性病変としてみられる。
3. 成人例では治療に関するエビデンスは確立していない。



他に MMF, シクロホスファミドなどが試みられることがある

図 8 膜性増殖性糸球体腎炎の診療

執筆者一覧

進行性腎障害に関する調査研究班

班 長 松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

難治性ネフローゼ症候群分科会

分科会会長 今井 圓裕 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
 斉藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科学
 田口 尚 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学
 横山 仁 金沢医科大学腎機能治療学
 成田 一衛 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科
 佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野
 湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科
 今田 恒夫 山形大学医学部循環・呼吸・腎臓内科学
 鶴屋 和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学
 清元 秀泰 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野
 丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

ネフローゼ症候群診療指針—ダイジェスト版

平成 23 年 1 月発行

発行人……………松尾 清一

編 集……………厚生労働省難治性疾患克服研究事業
進行性腎障害に関する調査研究班

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学

電話：052-744-2182 FAX：052-744-2184

制 作……………株式会社 東京医学社
