

主論文の要旨

**Treatment patterns and steroid dose for adult minimal
change disease relapses: A retrospective cohort study**

〔成人微小変化型ネフローゼ症候群の再発時治療の実態に関する研究〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

尾関 貴哉

【緒言】

微小変化型ネフローゼ症候群 (MCD) は成人における原発性ネフローゼ症候群の 15 から 40% を占める疾患であり、多量の蛋白尿と低アルブミン血症を伴った全身性浮腫を呈する。MCD の治療には副腎皮質ステロイドをはじめとした免疫抑制剤が用いられ、一般に治療への反応は良好であるが、再発率が高く一部の症例は頻回再発やステロイド依存となる。治療経過中の再発は成人 MCD の診療における重大な問題であるにもかかわらず、再発時の治療内容に焦点を当てた研究はほとんどなく、多くの場合で経験に基づいた治療が行われている。特に、治療の中心となるステロイドに関しては、再発時に初期治療時と同様に高用量を用いるべきか (KDIGO ガイドライン)、初期治療よりも減量した投与量とすべきか (日本腎臓学会ガイドライン) 見解が分かれている。我々は、成人 MCD の再発時の診療実態を明らかにするとともに、再発治療における適切なステロイド投与量について検討することを目的として本研究をおこなった。

【対象および方法】

研究デザイン

名古屋大学医学部附属病院および関連病院 (14 施設) における後ろ向きコホート研究。

研究対象

2005 年から 2013 年にかけて初発のネフローゼに対して腎生検を施行し MCD と診断された 20 歳以上の症例。

研究方法

解析 1 : MCD 再発時の治療実態

対象症例の再発時治療内容 (使用薬剤、ステロイド投与量) の詳細を記述した。

解析 2 : 初回再発時の適切なステロイド投与量の検討

コホートから以下の条件を満たす症例を抽出した。(i) 初期治療で寛解導入後、プレドニゾン (PSL) 10mg/日未満まで減量した状態で初回再発を生じたもの、かつ (ii) 初回再発に対して PSL を 10mg/日以上に増量して治療強化したもの。該当症例をステロイド投与量の中央値で 2 群 (High-PSL・Low-PSL) に分け、2 回目の再発をアウトカムとして Cox 比例ハザードモデルを用いた検討をおこなった。交絡因子と患者背景の不均衡を調整するため、多変量回帰分析およびプロペンシティスコア (PS) を用いた解析をおこなった。PS は High-PSL を目的変数としたロジスティック回帰分析に基づいて算出し、説明変数における欠損値は多重補完法を用いて取り扱った。

【結果】

解析 1 : MCD 再発時の治療実態

解析対象となった 192 例中、100 例 (52.1%) で再発を生じた (Fig 1)。初回再発時の尿蛋白量の中央値は 3.12 g/gCr であった。再発回数の中央値は 1 回、最大値は 15 回であり、全例でステロイドまたは非ステロイド免疫抑制を用いた治療がおこなわれて

いた。免疫抑制剤の併用率は再発の回数が増加するとともに高くなり (Fig 2)、使用された非ステロイド免疫抑制剤はシクロスポリンが最多であった (S4 Table)。一方、KDIGO ガイドラインで推奨されているシクロホスファミドが使用されたのは 2 例のみであった。ステロイド投与量は、初期治療では高用量 (中央値: 50 mg/日) であったが、再発時には多くの症例でそれよりも減じた投与量 (中央値: 20 mg/日) で治療されていた (Fig 3)。

解析 2: 初回再発時の適切なステロイド投与量の検討

再発を生じた 100 例中、70 例 (High-PSL 群 34 例、Low-PSL 群 36 例) が解析対象となった。High-PSL 群は Low-PSL 群と比較して、初回再発時の尿蛋白定量値が有意差をもって高く、低アルブミン血症が顕著であったが (Table 1)、寛解再導入・2 回目の再発および頻回再発の有無・治療合併症には有意差を認めなかった (Table 2)。また、初回再発を起点とし 2 回目の再発をアウトカムとした Kaplan-Meier 曲線では、2 群間に有意差を認めなかった (Fig 4)。Cox 比例ハザードモデル (単変量) では、初回再発時のステロイド投与量の大小をカテゴリ変数とした場合 (High-PSL か否か) および連続変数とした場合 (10mg/日毎) のいずれでも、2 回目の再発と有意な関連を認めなかった (Table 3)。また、交絡因子を多変量解析によって調整し、なおかつ PS を用いて両群の患者背景の不均衡を調整したが、いずれも再発治療時のステロイド投与量の違いは 2 回目の再発と有意な関連を認めなかった (Table 4)。

【考察】

本研究は成人 MCD の再発時治療の実態を記述し、再発時の適切なステロイド投与量について検討した初めての研究である。

解析 1 では、初回再発を生じた患者の 45.0%がネフローゼ域未満の蛋白尿 (<3.5 g/日) で治療強化されたことが示された。KDIGO ガイドラインは再発を尿蛋白 \geq 3.5/日の状態と定義しているが、多くの症例でより早期の段階で治療強化されていたことになる。本研究では再発を「完全寛解導入後に蛋白尿の増加を認め、それに対して免疫抑制治療を強化した場合」と定義したため、再発時の診療実態とガイドラインとの相違点が明らかとなった。一方で、この定義の違いから特に国外の観察研究と比較して再発のイベントを過大評価している可能性があることには留意する必要がある。また、再発時の治療内容は、ステロイドとシクロスポリンとの併用療法を中心に非常に多岐にわたり、必ずしも KDIGO の推奨に従ったものではないことが示された。なお、本邦では 2014 年に頻回再発ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの使用が承認されており、今後は使用薬剤の分布が変化することが予想される。

解析 2 では、初回再発時のステロイド投与量の違いと 2 回目の再発には有意な関連を認めないことが示された。High-PSL 群ではより蛋白尿が多く、低アルブミン血症が顕著であったことから、これらの検査データによって主治医がステロイド投与量を決定している可能性が考えられた。しかし、このような再発時の患者背景の違いを PS で調整しても、同様の結果が得られた。この解析の限界として、後ろ向き研究のため再

発時治療のプロトコールが明確に設定されていない点が挙げられる。このため、再発時ステロイド投与量の違いがアウトカムに与える効果を、ステロイドの減量速度やステロイドの総投与量という要因を含めて評価できていない。今回の解析結果はランダム化比較試験によって検証されることが望まれる。

【結論】

本研究を通して、本邦における成人 MCD の再発時治療には KDIGO ガイドラインと乖離している点があることが明らかとなった。特に、再発時のステロイド投与量に関しては、再発時の患者背景の違いを加味しても、高用量のステロイド投与は必ずしも必要でないことが示唆された。