

腎臓ネットマニュアル第 5 弾

腎臓病の免疫抑制療法プロトコール Ver 2.2

本プロトコールは日本腎臓学会による「ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2017」、「IgA 腎症診療ガイドライン 2014」、「急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン 2014」、そして KDIGO による「糸球体腎炎のための診療ガイドライン 2012」に基づき、実際の治療計画を具体的に建てられるように当院腎臓内科のマニュアルとして作成したものである。

IMS グループ板橋中央総合病院腎臓内科 塚本雄介、金子修三（作成 2018 年 8 月 15 日）

目次

- A 微小変化型および巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群
- B 特発性膜性腎症
- C 特発性膜性増殖性腎炎
- D IgA 腎症
- E ANCA 陽性・抗 GBM 型 RPGN
- F ループス腎症
- G 免疫抑制剤の基本
- H 血漿交換療法

A 微小変化型および巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群

1. 初期治療

0.5~1g ステロイドパルス療法 3日間（浮腫が高度な場合、AKI を起こしている場合に行う）

↓

PSL 0.6~0.8 mg/Kg IBW（最高 60mg/日）で 4~8 週間

（パルス療法行わない場合は 0.8~1.0 mg/kg

IBW ; 最高 60 mg/日）

↓

尿蛋白陰性化

↓

その後少なくとも 2 週間かつ総治療期間が最短 4 週間は最高用量で維持

↓

その後 4 週間毎に 5 mg/日まで減量

（30 mg/日までは 10 mg ずつ、その後 5 mg ずつ、15 mg からは 2.5 mg ずつ）

↓

さらに 12 か月間 5mg/日で維持し再発なければ中止

2. 減量途中で再燃または休薬後 2 週間以内の早期に再発した場合（ステロイド依存性）：

- ① PSL30mg/日以上で再燃→最高用量に戻し、シクロスポリンを 2.0 mg/kg IBW/日から併用してその C₂レベル（朝食前投与）が至適濃度(600~900 ng/mL)に達した後に PSL を再燃時の 1 段階上の容量から減量を再開する。
- ② PSL30 mg/日未満で再燃→一旦 30 mg/日を 2 週間行って寛解しなければ、最高用量

に戻してシクロスポリン併用、寛解すれば 30mg/日を計 4 週間行い以後 2.5 mg/2 週間ずつ減量。それで再発する場合はシクロスポリン併用して PSL30mg/日に戻して PSL を 2.5mg ずつ減量。

- ③ 維持療法は PSL のみで寛解した場合は PSL5 mg/日で 12 ヶ月間継続する。シクロスポリンを要した場合は PSL に加えシクロスポリンを初期量の 50%まで 4 週毎に減量してその量で少なくとも 12 ヶ月間継続する。

3. 治療抵抗性（4 週間以上寛解しない場合）

- ① 4 週間以上 PSL 最高用量続けても完全寛解または不完全寛解 I 型（尿蛋白 1g/日未満）に至らない場合はシクロスポリンの併用をステロイド依存性と同じように開始し C₂レベルで投与量（2~3 mg/kg IBW/日朝食前）を調整する。

↓

尿蛋白陰性化

↓

シクロスポリン併用したまま PSL を 6 か月間かけて 2 週間毎に 5 mg ずつ 5 mg/日まで減量し、以後さらに 12~18 ヶ月間は PSL 5 mg/日で維持しその後再発なければ休薬

- ② 以上の治療によっても完全寛解または不完全寛解 I 型（尿蛋白 1g/日未満）に至らない場合はシクロスポリンに変わってシクロホスファミドを併用。シクロホスファミドは副作用に留意して基本的には IVCY で行い、500 mg を 2~4 週毎に、忍容性があれば計 6 回まで継続する。

- ③ さらにステロイド抵抗性(FR)・ステロイド依存性(SD)の場合は血漿交換を併用する。
4. **血漿交換**：FSGSにおいて薬物療法では効果が得られず、コレステロール値が250 mg/dL以下に下がらない場合に、3ヶ月間に限って12回まで行える。

B 特発性膜性腎症

免疫抑制療法はあくまでネフローゼを呈している場合または腎機能低下が著明に進行する場合に限定し、二次性を定期的に除外診断する。また eGFR<30 mL/分に対しては免疫抑制剤を用いない。完全寛解はPCR<0.3g/日で、部分寛解はPCR<3.5 g/日で尿蛋白および腎機能に改善が認められる場合である。

1. 初期治療 A (シクロホスファミド投与できない場合)：

PSL 30 mg/日を4週間続ける。

- ① 完全または部分寛解に至らない場合：PSL 10mg/日に減量してシクロスポリン併用を開始する。これを6ヶ月間継続。
- ② 4週以内に寛解した場合：その後6ヶ月間でPSLを5 mg/日までは2週間間隔で減量し、さらに5 mg/日を6ヶ月間継続して中止する。この間に再燃した場合：PSLを増量せずにシクロスポリンを併用する。

2. 初期治療 B (シクロホスファミド投与できる場合)：

<ポンティセリ処方>

第1月 1g パルス療法3日間+PSL 30 mg/日を27日間

第2月 経口シクロホスファミド 100 mg/日を30日間

第3月と第5月：第1月を繰り返す。

第4月と第6月：第2月を繰り返す。

3. 維持療法：

PSLのみで寛解した場合はPSL5 mg/日で12ヶ月間継続する。シクロスポリンを要した場合はPSLに加えシクロスポリンを初期量の50%まで4週毎に減量してその量で少なくとも12ヶ月間継続する。

C 特発性膜性増殖性腎炎

ネフローゼを呈しており腎機能の持続的低下が認められる場合には、経口シクロスポリンを少量のステロイド(PSL 10 mg/日)とともに6ヶ月間は試してみても良い。

D IgA 腎症

1. ステロイド療法の適応：

尿蛋白>0.5 g/日、腎機能の持続的な低下がありeGFR>30 mL/分ある場合。

2. 治療法：

扁桃炎を繰り返した既往歴があれば扁桃腺を摘出する。その上で3日間の1g/パルス療法を3~4回行い、その間PSL 30 mg/日を隔日で投与する。治療開始6ヶ月目で2週毎に5 mgずつPSL減量し3ヶ月目に休薬する。

E ANCA 陽性・抗GBM型 RPGN

1. **ステロイド療法**：500 mg（高齢者）または1000mgのメチルプレドニンパルス療法3日間の後にPSL0.6~0.8 mg/kg/日（最高60mg/日）投与し表1を参考にして減量する。

2. **血漿交換**：抗GBM抗体型RPGN（肺胞出血有無にかかわらず）は、抗体が陰性化するまで、血漿交換を頻回併用する（保険上は2週間で7回を1クールとして、2クールまで）。

ANCA陽性RPGNも平成30年改正で血漿交換が保険適応（保険上は2週間で7回を1クールとして、2クールまで）となったので、肺胞出血を伴った例やRPGN単独でも重篤な場合（Cr>5.7 mg/dl）に検討する。

3. **シクロホスファミド併用**：

腎外性病変があり、重症度が高く、かつ腎予後もしくは生命予後の改善が見込まれる場合はステロイドに併用する。この場合原則的に2~4週毎の6回までのIVCY500mgを選択する。併用時のプレドニンは以下のプロトコールを参考に行う。

表1：ステロイド投与プロトコールRPGN

治療開始からの期間（週）	CY併用時（mg/日）	プレドニン単独（mg/日）
0	60 (1mg/kg)	60 (1mg/kg)
1	45	60
2	30	60
3	25	60
4	25	50

6	20	40
8	15	30
12	15	25
16	12.5	20
6ヶ月	10	15
12~15ヶ月	7.5	10
15~18ヶ月	5	5

F **ループス腎症**

1. **I, II, V型ループス腎症**

腎外病変に基づいて治療する。

2. **III, IV型ループス腎症の初期治療**

メチルプレドニゾン250-1000 mgパルス療法3日間に続いてPSL0.5-1.0 mg/kg/日（最高80mg/日）投与し6~12ヶ月間かけて表1のCY併用時と同様の速度で5-10 mg/日まで減量。それに加え、

- ① MMF 1-2g/日（分2）を6ヶ月間投与（第一選択）
- ② または低用量IVCY500mgを2週間毎に3ヶ月間
- ③ または経口CY1.0-1.5 mg/kg/日を2~4ヶ月間

3. **血漿交換**：保険上は月4回が限度で、

CH₅₀<20、C₃<40 mg/dLで抗DNA抗体が著しく高く、ステロイド療法が無効又は臨床的に不適当な者、RPGNまたはCNSループスに対し適応を検討するとしている。

4. **維持療法**：初期治療後に少なくとも1年間
は行う。

PSL 5-10 mg/日に加え、

- ① MMF 1-2g/日 (第一選択) (ア) 寛解維持→再生検して維持療法継続の可否を判定 (総治療期間 2～3 年)
- ② または CyA 2.5-4.0 mg/kg/日 (C₂:600-900 ng/mL) または タクロリムス 3mg/日 (C₀: 4-6 ng/ml に投与量調節) (イ) 再燃→再生検不要で初期治療再開

5. 治療法の変更

ほとんどの患者で 6 ヶ月以内には完全寛解に達することはないと言われており、他の腎炎の治療反応とは明らかに異なる。

- i. 初期治療に無反応で腎機能低下→再生検を行い、瘢痕化なら治療撤退 (腎外病変なければ)
- ii. ネフローゼ症候群持続→治療強化
- iii. 維持療法でも部分寛解→再生検で再評価、病変消退化あれば治療終了
- iv. 完全寛解

6. ヒドロキシクロロキン (プラケニル[®])

活動性 SLE に対してベースで投与することが推奨されている。投与量は理想体重に基づき 200～400 mg/日だが、腎機能低下時の慎重投与になっており投与経験も少ない。網膜症のリスクはこの投与量では小さいが高齢者では増加する。いずれにしろ定期的な眼科受診が必要。

軽症	中等症	重症
<p>≥2 の有棘状赤血球/hpf を伴い、<5 から>15/hpf の赤血球を含む糸球体性血尿、かつまたは一個以上の赤血球円柱、あるいは白血球円柱 (感染なし) の再発、または両方</p>	<p>SCr の基礎値が、<2.0 mg/dl の時に 0.20～1.0 mg/dl の増加</p> <p>≥2.0 mg/dl (≥177 μmol/l) の時に 0.40～1.5 mg/dl の増加で、かつまたは</p> <ul style="list-style-type: none"> ● UP/UCr の基礎値が、<0.5 g/g の時に ≥1.0 g/g に増加した場合。 ● UP/UCr の基礎値が 0.5～1.0 g/g の時に ≥2.0 g/g に増加するが、絶対的な増加が <5 g/g 未満の場合。 ● UP/UCr の基礎値が >1.0 g/g の時に 2 倍以上増加して絶対的な増加が <5 g/g の場合。 	<p>SCr の基礎値が、</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <2 mg/dl の時に >1.0 mg/dl の増加 ● ≥2 mg/dl の時、>1.5 mg/dl の増加 <p>かつまたは</p> <ul style="list-style-type: none"> ● UP/UCr の絶対的な増加が >5.0 g/g の場合

G 免疫抑制剤の基本

1. プレドニン(PSL)

- 投与方法：朝食後1回（7時～9時AM）または500mg/1000mgパルス療法3日間（入院）
- 副作用：
 - ① 易感染性：PSL40mg/日以上で嚴重な注意が必要なので入院下で行う。Pneumocystis肺炎予防のためST合剤を併用する。肝炎、サイトメガロ感染（CMVアンチゲネミア）、真菌/Pneumocystis感染(β-D-グルカンのモニターを行う。特にIgG低下が見られる場合には要注意で、感染を併発した場合はγグロブリン静注（5g/日×3日間）を行う。
 - ② 骨粗鬆症：PSL 5mg/日以上、3ヶ月間以上では予防のためにボナロン[®]を週1回投与する。顎骨壊死などのリスクがありビスホスホネートを投与できない場合はビタミンK2製剤（メナテトレノン）を投与する。
 - ③ 消化性潰瘍：必ずしもリスクではないとされるが、投与開始時に胃内視鏡を施行し、H₂ブロッカーを予防投与する。なお消化性潰瘍のリスクの高い場合に限りPPIを選択する。定期的な便潜血のチェックが必要。
 - ④ 血栓形成：下肢浮腫がある場合、特にパルス療法時は予防的にヘパリンを投与する。ヘパリンの予防投与は、未分画ヘパリン5,000Uを12時間毎に皮下注射、または5,000Uボラス静注の後に1,400U/時間で持続静注を開始しAPTTを1.5～2.0倍に調節する。

- ⑤ 脂質異常症：ネフローゼ自身によるものもあるが、スタチンを早期から投与する。なお寛解後にLDL-Cが正常化すれば中止する。
- ⑥ 精神病：PSL 0.5 mg/kg/日以上で起こしやすい。
- ⑦ 糖尿病：特に高齢者で起こしやすい。
- ⑧ 大腿骨頭壊死：パルス療法により起こし易いとされる。投与後数ヶ月かかることが多い。パルス時にヘパリン投与することが予防につながる可能性がある。股関節痛を訴えたらMRIで診断する。
- ⑨ 肝炎再活性化と既感染に対する予防：B型キャリアーに対してはエンテカビルを免疫抑制剤開始前より開始し、終了後も12ヶ月間の投与が必要。HBs抗体、HBc抗体陽性患者はHBV-DNAの測定を繰り返す。
- ⑩ 緑内障・白内障：特にパルス療法では急な眼圧上昇を伴うことがある。

2. シクロスポリン CyA

（エマルジョン製剤であるネオオーラル[™]を使用する）

- ① 保険適応：腎炎領域では広くネフローゼ症候群で認められている。
- ② 投与量：2.0 mg/kg/日（朝食前1回）より開始し3.0 mg/kg/日まで増量可能。朝食前投与でC₂レベルを600～900 ng/mLになるよう投与量調節する。腎毒性を発揮させないために漸増が勧められる。
- ③ 副作用：低Mg血症、腎障害、高血圧、耐糖能障害、多毛、歯肉腫脹、神経障害、振戦。長期間(12～18カ月)使用する場合は、

必要に応じて再腎生検で腎毒性を評価することが勧められている。20%以上のSCr上昇がある場合は腎毒性を考える。

3. タクロリムス Tac

- ① 保険適応：腎炎領域ではループス腎炎のみ。ただし海外ではステロイド依存型微小変化群、FSGS、特発性膜性腎症にも推奨されている (KDIGO)
- ② 投与方法：ループス腎炎に対しては添付文書では1日1回3mgを夕食後として血中濃度調節の記載はないが、KDIGOではC₀: 4-6 ng/mlに投与量調節としている。
- ③ 副作用：CyAと同じ

4. シクロホスファミド CY

表3：CY共通の禁忌・副作用	
禁忌	ペントスタチン投与中
副作用	アナフィラキシーショック(静注の場合)
	骨髄抑制・出血性膀胱炎
	感染症・出血傾向
	肝中心静脈閉塞症
	発癌リスク増加
	悪心、嘔吐、下痢、脱毛

A. 保険適応：腎炎領域ではSLEおよび全身性血管炎(ANCA関連腎炎、抗GBM抗体腎炎)

B. 点滴静注(IVCY)

- ① 投与量：500 mgを2~4週毎に、2泊3日の入院により1時間以上かけて点滴を行い、忍容性があれば計6回まで継続する。出血性膀胱炎の予防のためにメスナの同時投与を

行う。eGFR<20 mL/分または70歳以上では4週に1回など減量を検討。

- ② 用量調節：腎機能はIVCY当日あるいは前日に測定し用量を調整する。年齢、腎機能による減量方法を表に示す。高度の腎機能低下例や透析導入例においてもIVCY投与量を20~30%減量することにより適切なAUCとなることが報告されている。また透析療法によりCYが除去されるため、CY投与12時間は透析療法を避けることが望ましい。一方、透析を導入して3カ月以上経過した症例では腎機能の回復がまれであるため、KDIGOガイドラインではCYの投与中止が推奨されている。さらに血球数もIVCYの当日あるいは前日に確認する。IVCY施行前に白血球4,000/μL未満、好中球2,000/μL未満である場合には、IVCYを延期し、毎週血球数を確認して、白血球4,000/μL以上でかつ好中球2,000/μL以上になったら25%減量して再開する。その後白血球減少、好中球減少をきたした場合には、同様な方法で減量する。最初のIVCY10日後から次のIVCYまでの間に血球数を確認する。白血球nadir 3,000/μL未満、好中球nadir 1,500/μL未満の場合には、次のIVCY直前の白血球数4,000/μL以上でかつ好中球2,000/μL以上であっても以下のように減量をする。1) 白血球nadir 1,000~2,000/μLあるいは好中球500~1,000/μLでは、前回量の40%減量する。2) 白血球nadir 2,000~3,000/μLあ

るいは好中球 1,000~1,500/ μ L では、前回の 20%減量する。

表 4: 年齢と腎機能による IVCY 用量調節

年齢	① SCr 1.7~ 3.4 mg/dL	② SCr 3.4 ~5.7 mg/dL
<60歳	15 mg/kg/回	12.5 mg/kg/ 回
60歳~ <70歳	12.5 mg/kg/回	10 mg/kg/回
\geq 70歳	10 mg/kg/回	7.5 mg/kg/回

B. 経口(POCY)

- ① 適応：IVCY が行えない場合。
- ② 投与量：50~100 mg/日 8~12 週間
- ③ 用量調節：2007 年の BSR/BHPR ガイドラインでは、寛解導入として経口 CY 2 mg/kg/日を最低 3 カ月継続することが推奨されているが、好中球減少症を避けるため、年齢 60 歳以上は 25%、75 歳以上は 50%減量すべきである。血球数の確認を最初の 1 カ月は毎週、2 カ月目と 3 カ月目は 2 週間ごと、その後は毎月実施する。白血球 4,000/ μ L 未満、好中球 2,000/ μ L 未満に減少した場合は経口 CY を一時的に中止する。白血球数が回復したら少なくとも 1 日投与量を 25 mg 減量して再開し、その後 4 週間は毎週検査する。
- ④ 出血性膀胱炎の予防：経口法では朝に服用し日中水分を十分とり、就寝前は排尿して膀胱を空にすることが勧められる。同時に投与中

はビタミン C を連日内服し、飲水と頻回の排尿（特に就寝前）を促す。浮腫がある場合は適宜利尿薬を追加する。

静注時にはメスナ（ウロミテキサン注）を CY 投与量の 40%相当量（200 mg）を投与時、4 時間後、8 時間後に静注する。同時にバルーン導尿下で生食水（浮腫などにより維持液等に変更）250 mL/時間の点滴静注を 8 時間行いフロセミド併用により 150 mL/時以上の利尿をうる。

- ⑤ その他の副作用：投与後 2~3 週で出現しやすい白血球減少(白血球数 3,500/ mm^3 、好中球 1,500/ mm^3 以下)では、日和見感染の危険性が増加するため減量し（4 週に 1 回の減量、または 250mg/回への減量）、白血球数 $>3,000/\text{mm}^3$ に保つようにする。血清コリンエステラーゼ値の低下は無顆粒球症などの重篤な副作用と関連しており、200 U/L 以下にならないように注意する。

5. リツキシマブ

- ① 適応：成人腎炎領域では ANCA 関連腎炎のみ。小児期からであれば難治性ネフローゼ症候群にも適応。海外では治療抵抗性ループス腎炎にも推奨されている。
- ② 投与方法：500 mg/回を 1 週間間隔で 4 回投与する。維持療法は半年に 1 回投与で行う。
- ③ 副作用：投与開始後 30 分~2 時間後より infusion reaction (アナフィラキシー様症状・肺障害・心障害などを含む)が出現することがあり、特に初回投与時には高頻度に見られるため、注意深い観察と対応が必要である

る。その他、汎血球減少、感染症、多発性白質脳症、B型肝炎キャリアからの再燃などが報告されている

6. ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

- ① 適応：腎炎領域ではループス腎炎のみ。海外ではステロイド依存型微小変化群、ステロイド抵抗性 FSGS、ANCA 関連血管炎（維持療法）、特発性膜性増殖性腎炎にも推奨されている。
- ② 投与方法：
 - 成人の寛解導入には、1回につき 500mg を 1日2回 12時間毎から開始し、忍容性を確認しながら、1週間ごとに漸増するが、上限を 1日 3,000mg とする。ただし、 $eGFR < 25 \text{ ml/分/1.73m}^2$ では 1日2回 1000 mg まで。
 - 維持療法としては、通常 500-1,000mg、1日2回 12時間毎を投与する。維持療法の継続は、2または3年ごとに見直すこととする。
- ③ 投与禁忌：妊婦または妊娠の可能性のある婦人（催奇形性）
- ④ 副作用・注意事項
 - i. 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染(日和見感染症や進行性多巣性白質脳症(PML))に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍(特に皮膚)が発現する危険性
 - ii. 重篤な消化器系疾患悪化の危険性

- iii. 重度の慢性腎不全患者における血中濃度上昇の危険性
- iv. 重篤な好中球減少症の危険性
- v. HGPRT 欠損症では尿酸値の上昇
- vi. HCB, HCV キャリアーにおける再活性化の危険性

H 血漿交換療法

- ① 適応：KDIGO では ANCA 関連腎炎（腎機能低下によって透析療法が必要になる場合）、抗 GBM 抗体腎炎（初期治療）、LE 腎症では TTP と合併する場合にのみ推奨している (KDIGO)。
- ② 保険適応の施行回数：表 5 参照（平成 30 年度診療報酬改定）
- ③ 方法：ここでの血漿交換療法の目的は異常抗体の除去にあつて血漿成分の補充はしないので 5%アルブミン加リンゲル液で主に置換する。ただし、肺出血や腎生検後など出血の危険があるときは、終了時に 150~300 mL の新鮮凍結血漿を補充する。膜型血漿分離器（プラズマフロー08W^Rなど）を用いて 60mL/kg 体重[$\text{体重 kg} \times 1/13 \times (1 - \text{Ht}/100)$]置換を目安に行う。血液流量はバスキューで 150 mL/分前後、血漿分離ポンプ流量はその 30%以下に設定し膜間圧力差を 60 mmHg 以下に保つので約 500 mL/時間程度の速度を目指す。抗凝固は出血傾向がなければヘパリン（初回 1,000~3,000U、持続 1,000~2,000U/時間）で、ある場合はナファモスタット（20~50 mg/時間）で行う。

表 5：血漿交換の適応疾患	本邦での保険適応（H30 年現在）	保険許容回数（1 日につき 4,200 点）
巣状糸球体硬化症	薬物療法では効果が得られず、コレステロール値が 250 mg/dL 以下に下がらない場合。	一連につき 3 月間に限って 12 回を限度として算定する。
ループス腎症	CH ₅₀ <20、C ₃ <40mg/dL で抗 DNA 抗体が著しく高く、ステロイド療法が無効又は臨床的に不十分な者、RPGN または CNS ループスに対し適応。	月 4 回を限度として算定する。なお、測定した CH ₅₀ 、C ₃ の値又は抗 DNA 抗体の値を診療録に記載する。
抗 GBM 抗体腎炎	初期治療でほぼ必須。	一連につき 2 クールを限度として行
ANCA 関連腎炎	肺胞出血を伴った例や RPGN 単独でも重篤な場合（Cr> 5.7 mg/dl）に検討する。	い、1 クール（2 週間に限る。）につき 7 回を限度として算定する。
溶血性尿毒症性症候群		一連につき 21 回を限度として算定する。

（腎臓ネットマニュアル第 4 弾「AKI および急性血液浄化療法マニュアル」を参照）