

# KDIGO 2021/2024 ガイドラインに よる腎症免疫抑 制療法サマリー

KDIGO常任理事（2009年～2016年）

腎臓ネット代表（2000年～）

湘南鎌倉総合病院腎臓病総合医療センター  
（2024年～）

塚本雄介



KDIGO CLINICAL PRACTICE  
GUIDELINE FOR THE  
MANAGEMENT OF  
GLOMERULAR DISEASES

1. IgA腎症
2. 膜性腎症
3. MCD/FSGS
4. ANCA関連血管炎
5. Lupus腎症



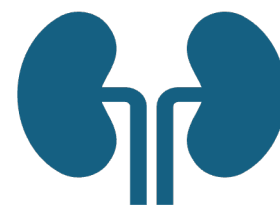


# IgA腎症

# IgA腎症の治療



Recommendation 2.3.1.1: 最大限の保存的治療にもかかわらずCKDの進行性リスクが高く維持されている患者には、6ヶ月間のグルココルチコイド療法を検討することを推奨する。治療に伴う毒性の重要なリスクは、患者、特にeGFRが $1.73 \text{ m}^2$ あたり $<50 \text{ ml / min}$ (2B)の患者には十分説明する必要がある。



Practical point 2.3.1.2: タンパク尿の $1 \text{ g / d}$ 未満への減少は、**IgA腎症**におけるrenal outcomeの改善を示すサロゲートマーカーであり、 $1 \text{ g / dl}$ 未満への減少は妥当な目標。

関連する以下の疾患には上記は適応されない：IgA沈着を伴うMCD、AKIを伴うIgA腎症、RPGNを呈するIgA腎症、IgA血管炎、二次性IgA腎症（ウイルス性、炎症性腸疾患、自己免疫疾患、肝硬変）、IgA-dominant 感染後腎炎。

# IgA腎症の亜型およびIgA血管炎

ネフローゼを伴うIgAN	Biopsy必要でMCD、二次性FSGS、MPGNが存在すればそれに準じた治療
AKIを伴うIgAN	上気道感染後に肉眼的血尿を伴った起きることが多いが、肉眼的血尿が消えて2週間しても腎機能が改善しない場合は再生検が必要
IgA血管炎	腎病変（蛋白尿、腎機能低下）が疑われる場合にのみ腎生検を施工し、ステロイド療法の可否を検討。腎病変の予防目的でのステロイド投与は行わない。
二次性IgA血管炎 (S-H purpura)	原因の探索（感染症、薬剤、自己免疫疾患、ワクチン、悪性腫瘍、etc）



# 膜性腎症

# 膜性腎症のリスク別治療

	eGFR	蛋白尿+ACEI/ARB効果*	PLA2R	免疫抑制療法
低リスク	normal	<3.5g/d + >50%減/6M		観察
中リスク	normal	>3.5g/d + <50%減/6M		観察 or RTX or CNI±GC
高リスク	<60ml/min	>8g/d for >6M		RTX or CP+GC or CNI+RTX
	normal	>3.5g/d + <50%減/6M	+PLA2R>50RU/ml or 尿中α-microglobulin >40μg/ml or 尿中IgG>1μg/ml or 尿中β2G>250mg/d or selectivity index >0.20	
重症リスク	急速な 腎機能低下	重症ネフローゼ		CP+GC

\*ACEI/ARBによる保存的治療で6ヶ月以内に蛋白尿が50%以上改善するかどうかの指標

RTX ; リツキサン、CNI ; カルシニューリン阻害薬、GC ; グルココルチコイド、CP ; シクロフォスファミド

# 膜性腎症における免疫抑制薬に関するエビデンスの比較

	腎不全リスク低減効果	完全/不完全寛解率	特徴	副作用	膜性腎症での投与方法
<b>CNi</b>	エビデンス (-)	○ 単独で再発率多	ステロイドの中止または減量が可能	腎毒性、高血圧、高血糖、感染	タクロリムス0.05-0.1mg/kg/d C <sub>0</sub> 3-8ng/mlで12ヶ月間まで
<b>RTX</b>	エビデンス (-)	○	ステロイド抵抗性や依存性に効果的	感染（特にHBV再燃）、注射時のアレルギー反応	(2回法) 1g IVをDay 1 & 15 (4回法) 375mg/m <sup>2</sup> をWeek 1, 2, 3 & 4 (投与時のアレルギー反応の予防策とCD19細胞モニター)
<b>CP</b>	エビデンス (+)	○	腎不全リスク低減	骨髄抑制、出血性膀胱炎、長期で発癌	ステロイドパルス(1g) + PSL0.5mg/kg/dを1,3,5M (3ヶ月間) + 経口CP 2.5mg/kg/dを2,4,6M (3ヶ月間) OR PSL0.5mg/kg/dを6ヶ月間+ 経口CP 1.5mg/kg/dを6ヶ月間まで OR IVCP 500-1000mg/m <sup>2</sup> 月1回 (+メスナ) 6ヶ月目まで

PLA2R陽性例では6ヶ月目の陰性化の有無で治療効果判定が可能か？

CNi : カルシヌーリン阻害薬、RTX : リツキシマブ、CP : シクロフォスファミド



MCD/FSGS

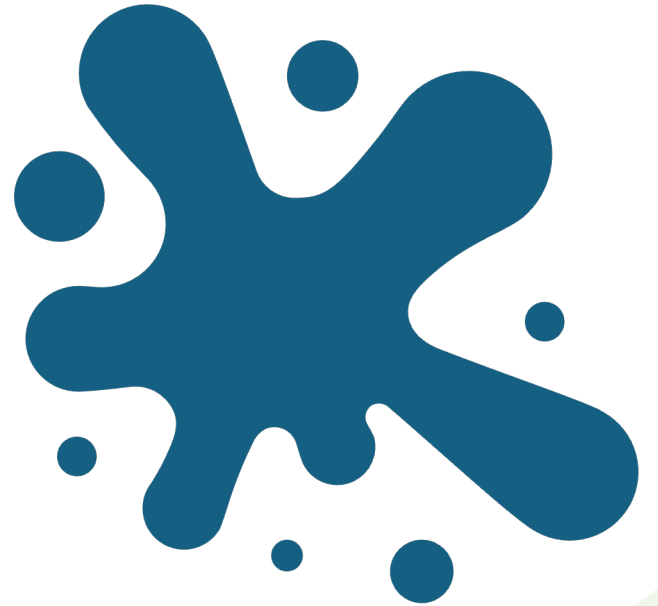
# MCD/FSGS 免疫抑制療法

	投与法	寛解率
初回GC治療	経口PSL1mg/kg/d (最高80mg/d)で最短4wk最長16wkとし、寛解2wk後から初めて1-2wk間隔で5mgずつ最短24週間で減量	80-90%
GC禁忌の場合: 経口CP シクロスポリン タクロリムス	2-2.5mg/kg/dを8wk (FSGSでは必要なエビデンス無い) 3-5mg/kg/dを1年間まで、その後1年間で減量 (150-200ng/ml, FSGS100-175ng/ml) 0.05-0.1mg/kg/dを1年間までその後1年間で減量 (C <sub>0</sub> 4-7ng/ml, FSGS5-10ng/ml)	75% 70% 90%
GC抵抗性の場合: RTX	初回: 375mg/m <sup>3</sup> 、1週後にCD19>5/mm <sup>3</sup> なら2回目投与 再燃: 375mg/m <sup>3</sup> を1回投与 (他にも6ヶ月毎に24ヶ月間もある) (FSGSでは十分なエビデンス無い)	70%
GC抵抗性の場合: 経口CP	2-2.5mg/kg/dを8-12週間 (FSGSでは十分なエビデンス無い)	75%

FSGSにおいてeGFR<30ml/minでは免疫抑制療法は行わない。RTXリツキシマブ、CPシクロフォスファミド

# ネフローゼ症候群での 血栓症予防

- 血清アルブミン値  $< 2-2.5\text{g/dl}$  で以下のどれかを満たす場合は、予防的ヘパリン投与行う（未分画ヘパリン  $5,000\text{IU}$  を2回/日SC)
  1.  $\text{UP} > 10\text{g/日}$
  2.  $\text{BMI} > 35\text{kg/m}^3$
  3. 血栓形成性遺伝子異常
  4. NYHA III, IV
  5. 最近の整形領域手術後
  6. 不動





# ANCA関連血管炎

# ANCA関連血管炎2021版と2012年版との大きな違い

C5a受容体MAのAvacopanが認められた。

ステロイド曝露の減少という新しい試み

正しavacopanが必要な患者プロファイルの特徴は不明瞭

この新しい治療法は医療費を増大させ、長期安全性データに欠けている。

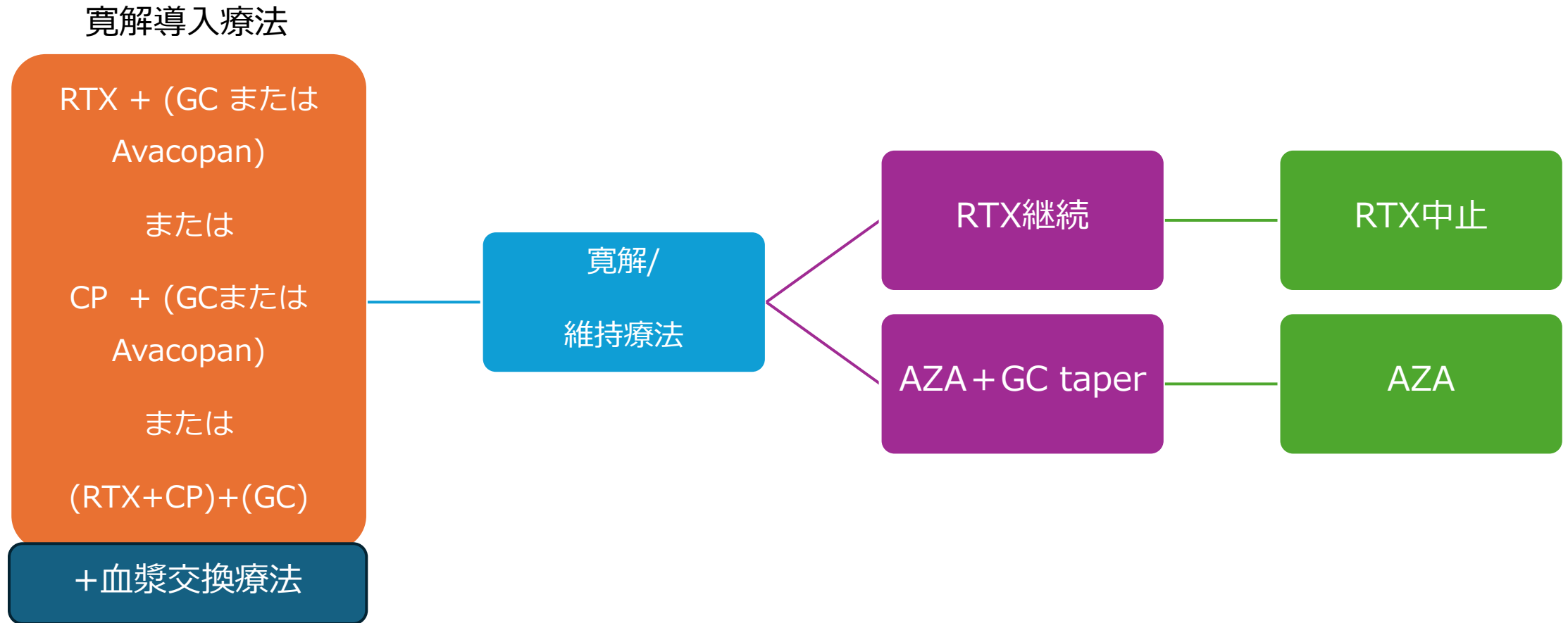
# ANCA関連血管炎(AAV)の初期治療

Practical Point 9.2.3.1: ANCA陽性の持続、ANCAレベルの上昇、ANCAの陰性から陽性への変化は、将来の疾患再発をわずかに予測するにすぎず、治療の決定を導くために使用すべきではない。

Recommendation 9.3.1.1: グルココルチコイド(GC)をシクロホスファミド(CP)またはリツキシマブ(RTX)と組み合わせて、新規発症AAV(1B)の初期治療として使用することを推奨する。

Practical Point 9.3.1.9: SCr>3.4 mg / dlの患者、透析が必要な患者、またはSCrが急速に増加している患者、または低酸素血症を呈するびまん性肺泡出血次の患者の血漿交換を検討する。

# 実践ポイント9.3.1.1: 腎臓病変を伴うAAVの実用的な治療アルゴリズムを図に示す。



# 治療につき考慮すべき項目：RTX vs CP

Practical Point 9.3.1.2:GFRが著しく低下または急速に低下している患者( SCr>4 mg /dl) 、リツキシマブ(RTX)とグルココルチコイド(GC)をサポートするデータは限られている。シクロホスファミド(CP)とGCの両方、およびRTXとCPの組み合わせをこの場合は考慮する。

Practical Point 9.3.1.3:導入療法のためのRTXCPのどちらを選択するかについての考慮事項が下図に示されている。

Practical Point 9.3.1.5:透析を続け、腎外病変の症状がない患者では、3か月後に免疫抑制療法の中止を検討する。

RTXが好まれる例	CPが好まれる例
<ul style="list-style-type: none"><li>小児と成人</li><li>閉経前の女性と男性で不妊を避けたい場合</li><li>フレイルの高齢者</li><li>グルココルチコイドをなるべく減量したい</li><li>再発例</li><li>PR3-ANCA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>RTXが入手困難</li><li>重症な腎炎(SCR&gt;4mg/dl)</li></ul> <p>* CPは基本的にはIVを使用する。</p>

# AAV開始療法のレジメン

経口-CP	IV-CP	RTX	RTX + IV-CP	MMF	Avacopan
<p>2mg/kg/d を3ヶ月間行い、活動度によって最長6ヶ月まで継続</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>年齢による容量調節</li> </ul> <p>&gt;60歳 1.5mg/kg/d &gt;70歳 1.0mg/kg/d</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GFR&lt;30ml/min/1.73m<sup>2</sup>ではさらに0.5mg/kg/d減量</li> </ul>	<p>15mg/kgを0, 2, 4, 7, 10, 13週 (必要なら16, 19, 21, 24週を追加)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>年齢による容量調節</li> </ul> <p>&gt;60歳 12.5mg/kg &gt;70歳 10mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GFR&lt;30ml/min/1.73m<sup>2</sup>ではさらに2.5mg/kg減量</li> </ul>	<p>375mg/mm<sup>3</sup>/週 X 4週間 または 1gを0, 2週</p>	<p>RTX 375mg/mm<sup>3</sup>/週 X 4週間 + IV-CP 15mg/kgを0, 2週 または RTX 1gを0, 2週 +IV-CP 500mg/2週間 X6回</p>	<p>2000mg/d 反応不良例には3000mg/dまで</p>	<p>GCの代わりに30mgを1日2回投与し、RTXまたはCPと併用</p>

# AAV血漿交換療法

重症腎病変	びまん性肺胞出血	GBM抗体の合併
<ul style="list-style-type: none"><li>• 最長14日間まで計7回まで施行</li><li>• 60ml/kg体液置換+アルブミン補充</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 出血が止まるまで毎日</li><li>• アルブミンをFFPに変更</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 連日14日間またはGBM抗体消失まで</li></ul>

- Practical Point 9.3.1.9: SCr>3.4 mg / dlの患者、透析が必要な患者、またはSCrが急速に増加している患者、または低酸素血症を呈するびまん性肺胞出血次の患者の血漿交換を検討する。

# AAV寛解維持療法

- **Recommendation 9.3.2.1**:寛解導入後、リツキシマブ(RTX)またはアザチオプリン(AZA)と低用量グルココルチコイド(GC)のいずれかによる維持療法を推奨する(1C)。
- **Practical Point 9.3.2.1**:RTX導入後、維持免疫抑制療法をほとんどの患者に投与する必要がある。
- **Practical Point 9.3.2.2**:寛解療法の最適な期間は、寛解導入後18か月から4年の間。
- **Practical Point 9.3.2.3**:維持療法の中止を検討するときは、再発のリスクを考慮する必要がある、症状が再発した場合の迅速な注意の必要性を患者に通知する必要がある。
- **Practical Point 9.3.2.4**:MMFまたはメトトレキサート(MTX)を、AZAに不耐性な患者の維持療法のための代替として検討する。MTXは、 $GFR < 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$ の患者には使用しない。

## AAV寛解維持療法 RTX vs AZA

**Practical Point 9.3.2.5:**維持療法のためにリツキシマブ(RTX)またはアザチオプリン(AZA)を選択する際の考慮事項を図に示す。

RTXが好まれる場合	AZAが好まれる場合
<ul style="list-style-type: none"><li>再発例</li><li>PR 3-ANCA症例</li><li>フレイル高齢者</li><li>GCをなるべく使いたくない場合</li><li>アザチオプリン(AZA)過敏症</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>baseline IgG&lt;300mg/dL</li><li>RTX手に入りにくい</li></ul>

# AAV寛解維持療法の投与量

RTX	AZA	MMF
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 完全寛解後に500mgを2回、その後6, 12, 18カ月後に500mg (MAINRITSAN研究)</li><li>2. 1000mgを完全寛解時と4, 8, 12, 16カ月後 (RITAZAREM研究)</li></ol>	1.5-2mg/kg/dを完全緩解時から診断1年目まで。その後3ヶ月毎に25mgずつ減量	完全寛解時に2000mg/dを開始し2年間継続
	診断後4年間継続する延長AZA投与方法：1.5-2.0mg/kg/dで開始し18-24ヶ月間継続し、その後1mg/kg/dで診断4年目まで。その後3ヶ月毎に25mgずつ減量する。GCも5-7.5mg/d2年間継続し、その後2ヶ月毎に1mgずつ減量。	

## AAV再発と腎移植

- **Practical Point 9.3.3.1:**再発した患者は、できればRTXで再導入されるべきである(推奨9.3.1.1)。
- **Practical Point 9.4.1.1:**難治性疾患は、IVもしくは経口GCの増量を、CPによる寛解導入を以前に試した場合には、RTX投与と併用して行う。血漿交換も考慮する。
- **Practical Point 9.4.1.2:**低酸素血症を伴うびまん性肺胞出血合併では、CPまたはRTXのいずれかをGCに加え、さらに血漿交換を検討する。
- **Practical Point 9.4.2.1:**患者が6か月間以上完全寛解するまで移植は遅らせる。ただANCA抗体が持続しているからと言って、移植を遅らせるべきではない。

Practical Point 10.2.3.1.1: MPパルス後の低用量GCのレジメンを腎病変の有無に関わらず初期治療が奏功した場合には検討する (図7)。

	High-dose scheme	Moderate-dose scheme	Reduced-dose scheme
<b>Methylprednisolone intravenous pulses</b>	Nil or 0.25–0.5 g/day up to 3 days as initial treatment	0.25–0.5 g/day up to 3 days often included as initial treatment	0.25–0.5 g/day up to 3 days usually included as initial treatment
<b>Oral prednisone equivalent (/day)</b>			
Week 0–2	0.8–1.0 mg/kg (max 80 mg)	0.6–0.7 mg/kg (max 50 mg)	0.5–0.6 mg/kg (max 40 mg)
Week 3–4	0.6–0.7 mg/kg	0.5–0.6 mg/kg	0.3–0.4 mg/kg
Week 5–6	30 mg	20 mg	15 mg
Week 7–8	25 mg	15 mg	10 mg
Week 9–10	20 mg	12.5 mg	7.5 mg
Week 11–12	15 mg	10 mg	5 mg
Week 13–14	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Week 15–16	10 mg	7.5 mg	2.5 mg
Week 17–18	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Week 19–20	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Week 21–24	5 mg	<5 mg	2.5 mg
Week >25	<5 mg	<5 mg	<2.5 mg

Figure 7 | Examples of glucocorticoid regimens for lupus nephritis. max, maximum.



# Lupus腎症

# Lupus腎症の初期治療

**Recommendation 10.2.1.1:** ループス腎炎(LN)を含むSLEの患者は、禁忌でない限り、ヒドロキシクロロキンまたは同等の抗マラリア薬で治療することを推奨する(1C).

**Recommendation 10.2.3.1.1:** 膜性病変の有無にかかわらず、活動性を有するclass III/IVのLNを有する患者は、最初にグルココルチコイドと次のいずれかで治療することを推奨する。

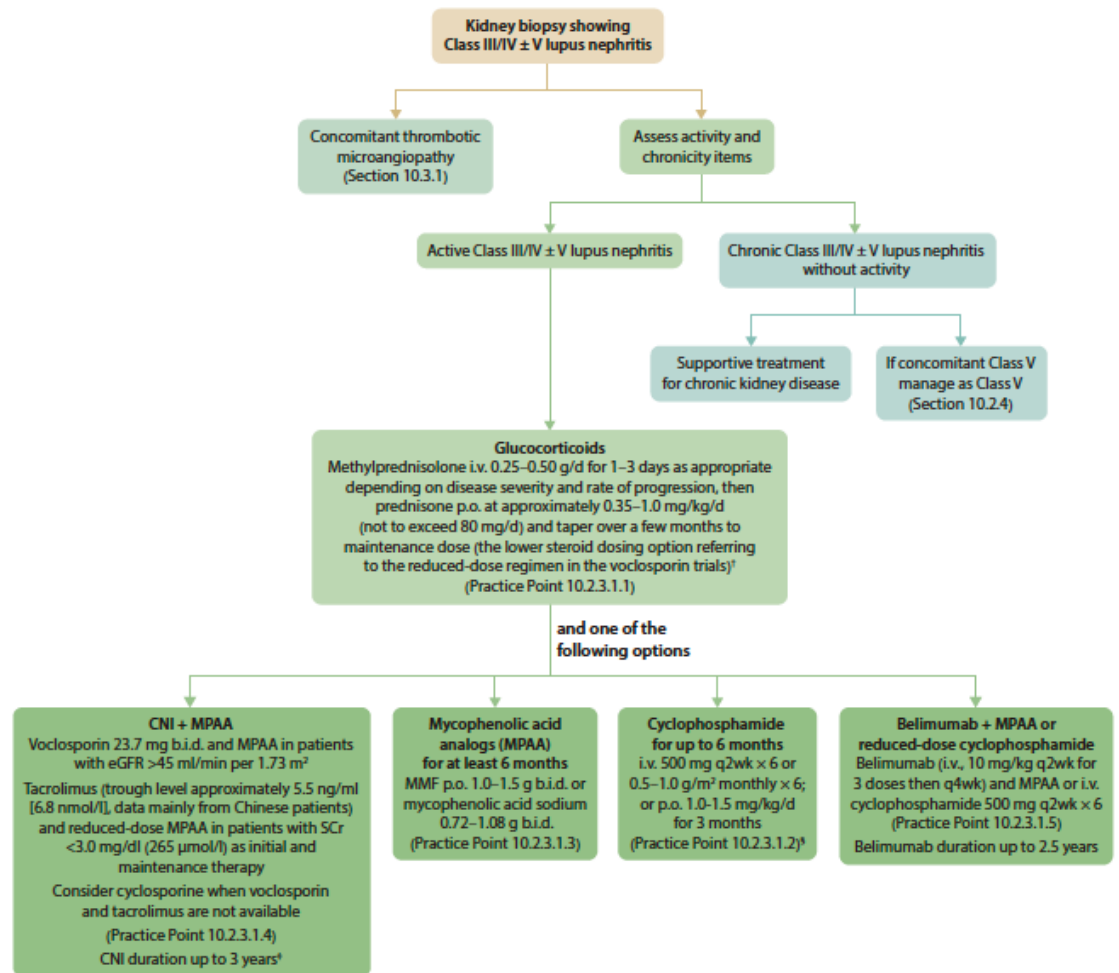
i. ミコフェノール酸類似薬(MPAA) (1B); または

ii. 低用量シクロホスファミド静注薬(1B); または

iii. ベリムマブと MPAA または低用量のシクロホスファミド静脈内投与(1B); または

iv. 腎機能が重度に損なわれていない場合のMPAAおよびカルシニューリン阻害剤(CNI) (例: eGFR $\leq$ 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (1B).

*Figure 5 | Recommended approach for initial therapy of active Class III/IV lupus nephritis*



## Lupus腎症の維持療法・再発

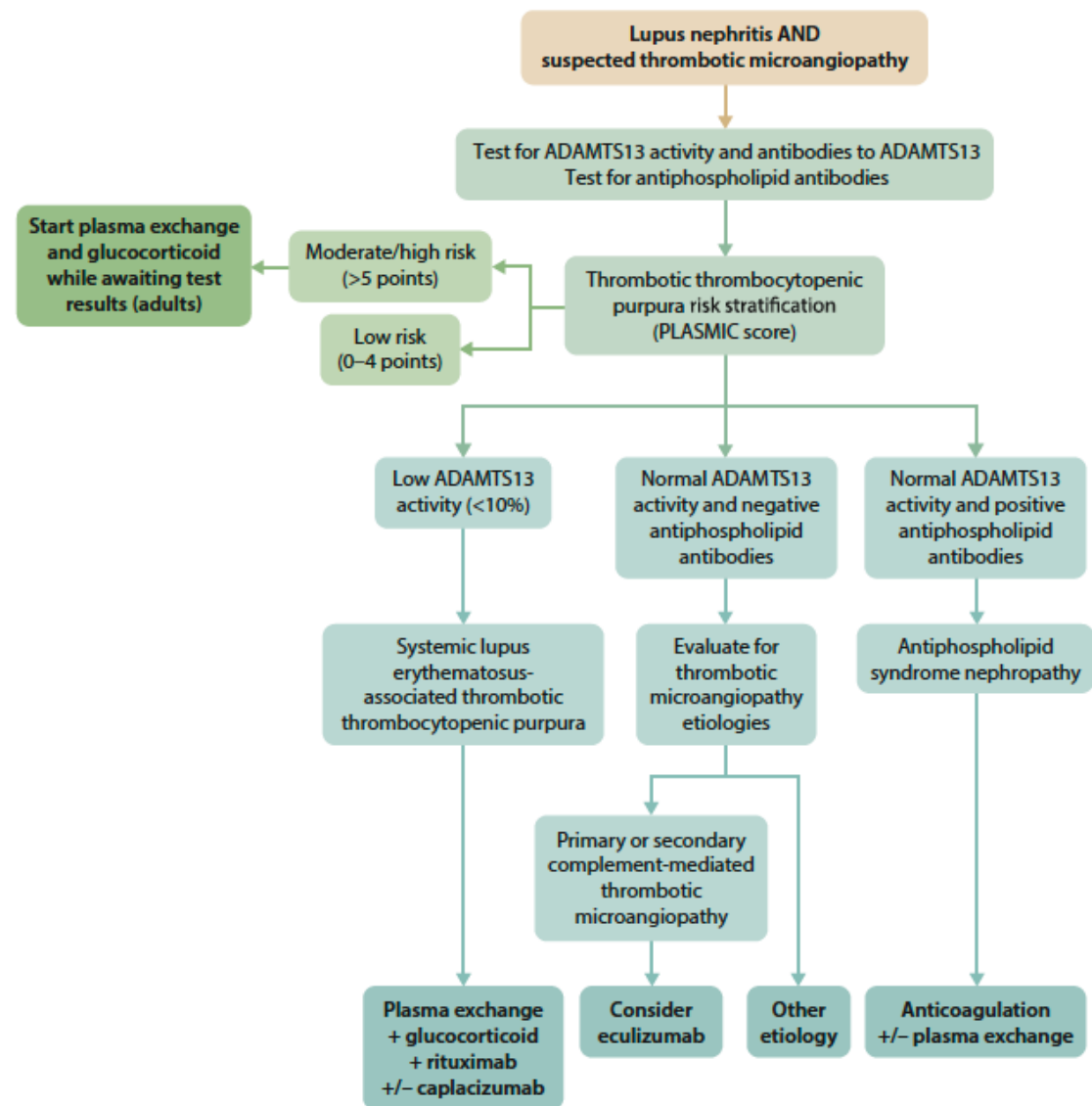
**Recommendation 10.2.3.2.1:** 初期治療の完了後、患者は維持のためにMPAAを投与することを推奨する(1B).

**Practice Point 10.2.5.3.1:** 完全寛解または部分寛解が達成された後のLN再燃に際して、初期の反応を得られたのと同じ初期治療、または代替の推奨療法で治療する必要がある。

## LN I/IIおよびV腎病変でネフローゼ症候群を呈した場合の治療法

- **Practical Point10.2.2.1**: LN I/II病変を伴うネフローゼ症候群を呈した場合は、MCDと同様な免疫抑制療法を行う。
- **Practical Point10.2.4.1**: LN V病変でネフローゼレベルの蛋白尿を呈する場合は、GCに加えMMF, CP, CNI, RTX, AZAなどとの複合的な免疫抑制療法を、RASB/クロロキンに加えて行う。

Practice Point 10.3.1.1:  
 LNおよび血栓性微小血管症  
 (TMA)を併発した患者は、図  
 に示すように、TMAの根本的  
 な病因に基づいて加療する。



*KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Lupus Nephritis. Kidney International (2024) 105 (Suppl 1S), S1–S69*

# LN III/IV初期治療

Glucocorticoid	CNI	MPAA (最短6ヶ月間)	CP (最長6ヶ月間)	Belimumab + MPAA または 低用量CP
<p>静注MP 0.25–0.50 g/d を1–3日間の後に経口PSLを0.35–1.0 mg/kg/d (<math>\leq 80</math> mg/d) 投与、維持量まで数ヶ月間で減量 (Voclosporin治験でステロイドの減量レジメンが提案)</p>	<p>a. Voclosporin (23.7mg/b.i.d) + MPAA (eGFR &gt; 40ml/minの場合) b. Tacrolimus + 低用量 MPAA (SCr &lt; 3.0mg/dlの場合; 中国のデータのみ) c. CNI 投与は3年間まで</p>	<p>MMF 1.0–1.5 g b.i.d. または mycophenolic acid sodium 0.72–1.08 g b.i.d. (Practice Point 10.2.3.1.3)</p>	<p>静注CP 500 mgを2週毎に6回または0.5–1.0 g/m<sup>2</sup>を月1回で6回; または経口CP 1.0–1.5 mg/kg/d 3ヶ月間 (Practice Point 10.2.3.1.2)</p>	<p>Belimumab (静注, 10 mg/kg 2週毎に計3回、その後4週毎、最長2.5年) + MPAA または静注CP 500 mg 2週毎に計6回 (Practice Point 10.2.3.1.5)</p>

# 各薬剤投与方法（導入時）の腎症間比較

	膜性腎症	MCD/FSGS	AAV	LV III/IV
CNi	Tac0.05-0.1mg/kg/d (C <sub>0</sub> 3-8ng/ml)で1y	Tac0.05-0.1mg/kg/dを1yまでその後1yで減量 (C <sub>0</sub> 4-7ng/ml, FSGS 5-10ng/ml)		Voclosporin (23.7mg/d)+MPAA (eGFR>40ml/minの場合)
RTX	(2回法) 1000mgをDay 1 & 15 (4回法) 375mg/mm <sup>3</sup> を週1, 2, 3 & 4	初回: 375mg/m <sup>3</sup> をDay 1 & 7 (2回目はCD <sub>19</sub> >5/mm <sup>3</sup> なら)	375mg/mm <sup>3</sup> を週1, 2, 3 & 4	
CP	静注 0.5-1.0 g/m <sup>3</sup> 月1回6Mまで	経口2-2.5mg/kg/dを8-12wks	静注15mg/kgを0, 2, 4, 7, 10, 13wk	静注 500 mgを2 wk毎に6回または0.5-1.0 g/m <sup>3</sup> を月1回で6Mまで
MPAA			MMF2000mg/d 反応不良例には3000mg/dまで	MMF 1000-1500 mg/d
その他			GCの代わりに Avacopan30mgを1日2回投与し、RTXまたはCPと併用	Belimumab (10 mg/kg 2週毎に計3回、その後4週毎、最長2.5年) MPAA と併用