

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
 ネフローゼ症候群の効能の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 販売名： ソル・メドロール静注用 40mg、同 125mg、同 500mg、同 1000mg 会社名： ファイザー株式会社	
要望者名	小児腎臓病学会	
要望内容	効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. Endocrine Disorders 2. Rheumatic Disorders 3. Dermatologic Disease 4. Allergic States 5. Gastrointestinal Disease 6. Hematologic Disorders <u>7. Edematous States</u> <u>To induce diuresis or remission of proteinuria in the nephritic syndrome, without uremia, of the idiopathic type or that due to lupus erythematosus</u> 8. Nervous system <p style="text-align: right;">（米国 PDR より）</p> <p style="text-align: right;">下線部：今回要請の効能・効果</p>
	用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>ネフローゼ症候群（要望）</u> <p><u>通常のプレドニゾロン使用（2mg/kg）で効果がないネフローゼ症候群に対してメチルプレドニゾロンとして1日 30mg/kg（最大量 1g）を使用する。症状によって追加投与を行う。</u></p> <p>日本の添付文書</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 出血性ショック <p>通常メチルプレドニゾロンとして1回 125～2000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。なお、症状が改善しない場合には、適宜追加投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 感染性ショック <p>成人にはメチルプレドニゾロンとして1回 1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。症状が改善しない場合には、1000mg を追加投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

		<p>・腎臓移植に伴う免疫反応の抑制</p> <p>通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日40～1000mgを緩徐に静注又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>・受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者（運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合）における神経機能障害の改善</p> <p>受傷後8時間以内に、メチルプレドニゾロンとして30mg/kgを15分間かけて点滴静注し、その後45分間休薬し、5.4mg/kg/時間を23時間点滴静注する。</p> <p>米国PDRより</p> <p><u>When high dose therapy is desired, the recommended dose of Solu-medrol, sterile powder is 30mg/kg administered intravenously over at least 30 minutes.</u></p> <p><u>Dosages may be reduced for infants and children but should be governed more by the severity of the condition and response of the patient than by age or size. It should not be less than 0.5mg/kg every 24 hours</u></p> <p style="text-align: right;">下線部：今回要請の用法・用量</p>
	<p>効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）</p>	<p>なし</p>
<p>備考</p>	<p>メチルプレドニゾロンパルス療法については、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文、国際機関で評価された総説、国際的に標準とされる教科書、国際的な診療ガイドライン、国内の教科書、国内のガイドラインが存在している。</p> <p>症例数が少ないこと、効果を見るのに5年以上かかること、すでに海外では古くは1959年より認可されていることから、高いエビデンスを提示した論文は少ない。しかしながら、Mendozaらがメチルプレドニゾロンパルス療法を23例に実施した結果、平均4年の観察で1例が腎不全になったのみで、過去の報告と比較し最も腎不全を減少させたと1990年に報告された。その後、多数の論文、国際機関で評価された総説、教科書、診療ガイドラインに取り上げられている。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 医療上の必要性（総論）

ステロイド^{注1)}は強力な抗炎症作用や免疫抑制作用を有することから、きわめて広範な疾患

注1) 治療薬としてのステロイドとしては性ホルモン製剤も含まれるが、ここではグルココルチコイド製剤を示

に使用されている。また、その投与量は疾患の重症度や臓器障害の範囲により異なっており、1日20mg以下（プレドニゾロンとして）の少量投与から大量投与まで幅広い。特に、ステロイド療法以外に特異的な治療法がなく、重要臓器の障害を呈する場合^{註1)}、ステロイドの大量投与が用いられている。

ステロイドを大量投与する方法としてパルス療法があるが、この方法は短期間に大量のステロイド剤を投与する方法で、これにより最大の抗炎症効果を得ることで、危険な状態からの緊急脱出をはかるというものである。今日では全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎、間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群（Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS）、骨髄抑制・骨髄線維症、ネフローゼ症候群などの腎疾患の治療に実施されている¹⁾。

ネフローゼ症候群は腎及び腎外症状に特徴付けられる臨床症候群で、特に蛋白尿（3.0～3.5g/日以上）、低アルブミン血症、浮腫、高脂血症、脂肪尿と凝固亢進状態を特徴とし、糸球体原発性である一次性ネフローゼ症候群と、糖尿病や高血圧などの全身性疾患に伴う糸球体疾患による二次性ネフローゼ症候群に大別される。二次性ネフローゼ症候群の場合、基礎疾患に対する治療が優先される。一次性ネフローゼ症候群の場合、小児、成人を問わず、薬物治療の第一選択薬は、副腎皮質ステロイドである。原疾患や病態に応じて、経ロステロイドあるいはパルス療法が選択される。また、重症のネフローゼが続く場合や経ロステロイドで効果がない場合には、腎不全に進行する危険性が高いことが知られている。

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムはメチルプレドニゾロンをコハク酸エステル化して水溶性としたものであり、本邦においては、ソル・メドロール静注用40mg等、様々な用量の注射剤（以下、「本剤」という。）が開発されている。メチルプレドニゾロンはコルチゾンやプレドニゾロンに比べ、ミネラルコルチコイド作用が少ないことから、本剤は上述のパルス療法実施時に主に選択されている。本剤のネフローゼ症候群におけるパルス療法は、米国で既に承認されており、国内外の教科書や国内の診療ガイドラインにおいても記載がある。本邦においても本剤はネフローゼ症候群の治療に用いられており、症例報告がなされているが、これまで、本剤はネフローゼ症候群の効能・効果を有しておらず、適応外として使用されてきた。

(2) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に係る開発予定企業の見解

開発予定企業は、医療上の必要性に関する基準について、下記の根拠により、①適応疾病の重篤性については、「イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」、②医療上の有用性については、「イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」と考えるとしている。

1) 適応疾病の重篤性について

ネフローゼ症候群では、糸球体基底膜障害の結果、高度蛋白尿、低蛋白血症と全身性の浮

す。
注1) 膠原病・膠原病類縁疾患（悪性関節リウマチや多発性筋炎など）、悪性血液疾患（急性白血病、悪性リンパ腫など）、自己免疫疾患（重症筋無力症、多発性硬化症など）が含まれる。

腫が起こる。欧米では、1年間に小児10万人に2人がネフローゼ症候群を発症し、わが国では、1年間に約1,300人が新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、これによると1年間に小児10万人のうち5人が発症するとされている。重症のネフローゼが続く場合で、また経口ステロイドで効果がない場合には、腎不全に進行する危険性が高いことが知られている。経口ステロイドで効果がないネフローゼ症候群（以下、「ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群」という。）の小児患者は、発症後10年で30～40%が末期腎不全に至る。組織学的には微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、びまん性メサンギウム増殖に分類される。なかでも最終腎生検所見が巣状分節性糸球体硬化症の場合は、明らかに長期予後が不良である。透析移行に至る小児腎不全の原因としては、先天奇形（低形成腎や異形成腎）が最も多く、次いで多いのは後天性腎疾患に分類される巣状分節性糸球体硬化症であり、小児腎不全の原因の約20%を占めるとされている。現在、腎不全に対して透析や移植療法があるが、透析は著しく患者のQOLを下げ、家族の負担を増やすだけでなく、重篤な合併症、例えば感染症や心血管系合併症による死亡例も見られ、また腎移植については、ドナーの数が十分でないことや、巣状分節性糸球体硬化症の場合は移植後の再発率が高いことなどが問題となっており、腎不全移行の時期を少しでも遅らせることが、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の管理においては不可欠である。

成人における、一次性ネフローゼ症候群の原疾患は、微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎があり、膜性腎症が成人のネフローゼ症候群の原因の30%を占めている²⁾。微小変化型の腎予後は一般的に良好であり、腎不全に移行することはまれであるが、その他の原疾患によるネフローゼ症候群は、難治性を呈し、腎機能予後も不良な場合が多い。

小児、成人にかかわらず、ネフローゼ症候群において腎機能が重度に損なわれた場合、腎透析に移行するため、日常生活に著しい影響を及ぼす。また腎透析に至った場合、移植以外に腎機能を再生する手段がない。したがって、本疾患は「イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。

2) 医療上の有用性について

現在までに、Imbasciatiらにより、ネフローゼ症候群に対する本剤のパルス療法に関する無作為化比較試験の結果が報告されている³⁾。微小変化型ネフローゼ症候群（成人及び小児）を対象に、ステロイドパルス療法と経口ステロイド療法の2群に分けて比較検討され、成人・小児とも、効果の発現率や再発率及び一年当たりの再発の回数では有意な差は認められなかったが、小児ではパルス療法群で早期に効果の発現が認められた。パルス療法群は経口ステロイド療法群に比べて、早期に再発する傾向があったが、有意な差ではなかった。副作用はパルス療法群で有意に少なかったため、ステロイド剤の長期投与に伴う副作用の危険性を軽減できる可能性が指摘された（詳細は、5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文の記載を参照のこと）。

小児ネフローゼ症候群に対する本剤のパルス療法に関する無作為化試験の報告は上述の1報だけだが、欧米及び我が国の報告でも高い寛解率を示したものは多く、複数の観察試験に

よればその完全寛解率は32～82%と報告され、現在多数の施設で広く施行されている^{4), 10)~18)}。このように欧米においてネフローゼ症候群に対するメチルプレドニゾロン大量療法（パルス療法）（免疫抑制剤と併用する場合を含む）は、標準療法に位置づけられている。我が国における適応外使用の中で、今回要望された用法・用量で使用されている患者も多く存在し、論文として有効性・安全性が報告され、かつ日本小児腎臓病学会が策定した「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版」⁴⁾がとりまとめられている。

成人ネフローゼ症候群に対する試験報告として、無作為化比較試験の報告は、海外においては、Imbasciatiらによる報告の他、Ponticelliらによる特発性膜性腎症患者を対象にした臨床試験の結果と、その長期経過観察結果が報告されている^{19)~21)}。一方、国内における無作為化比較試験の報告はないものの、過去に国内外において、パルス療法に関する治療が試みられ、良好な反応が得られることが報告されている^{5), 6), 7), 8)}。

以上のことから、本要望の「医療上の有用性」は、「イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当すると考える。

(3) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に係るWGの見解

要望内容及び開発予定企業の見解を踏まえて、WGにおいて検討を行った結果、「医療上の必要性に係る基準」について、開発予定企業の見解と同じく、本要望は下記のとおり該当すると考えられた。

- ・適応疾病の重篤性についての該当性：
 - イ：病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ・医療上の有用性についての該当性：
 - イ：欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (SOLU-MEDROL、Pharmacia & Upjohn Company 添付文書の記載より) ⁹⁾	
効能・効果	<p>本剤は、経口投与が不可能で、本剤の含量、剤形、及び投与経路が症状の治療法として適切な場合に、静注又は筋肉内注射により以下の疾患に適応される。</p> <p>1. 内分泌疾患</p> <p>原発性又は続発性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。必要に応じて、合成類似化合物を電解質コルチコイドと共に用いることができる。幼児に対しては、電解質コルチコイドの補給が特に重要である）</p> <p>急性副腎皮質不全（ヒドロコルチゾン又はコルチゾンを第一選択薬とする。特に合成類似化合物を適用する場合は、電解質コルチコイドの補給が必要な場合がある）</p> <p>既知の副腎機能障害又は副腎皮質予備力に疑いがある患者における術前及び重傷又は重病時</p>

	<p>副腎皮質不全が認められる又は疑われる場合の通常治療に対する無反応性ショック</p> <p>先天性副腎過形成</p> <p>非化膿性甲状腺炎</p> <p>癌に伴う高カルシウム血症</p> <p>2. リウマチ障害</p> <p>以下の疾患における短期間投与の補助療法（患者の急性発作又は増悪緩和のため）：</p> <p>外傷後の変形性関節炎</p> <p>変形性関節炎における滑膜炎</p> <p>関節リウマチ（若年性を含む）</p> <p>関節リウマチ（低用量維持療法が必要な場合がある）</p> <p>急性及び亜急性滑液包炎</p> <p>上顎炎</p> <p>急性非特異的腱鞘炎</p> <p>急性痛風関節炎</p> <p>乾癬性関節炎</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>3. 膠原病</p> <p>以下の疾患における増悪期間中又は維持療法中：</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>全身性皮膚筋炎（多発性筋炎）</p> <p>急性リウマチ性心臓炎</p> <p>4. 皮膚疾患</p> <p>天疱瘡</p> <p>重症多形紅斑（ステイブンス・ジョンソン症候群）</p> <p>剥離性皮膚炎</p> <p>疱疹状皮膚炎</p> <p>重症脂漏性皮膚炎</p> <p>重症乾癬</p> <p>菌状息肉症</p> <p>5. アレルギー状態</p> <p>以下の疾患の適切な通常療法に対して難治性を示す重度又は身体機能を損なうアレルギー症状の管理：</p> <p>気管支喘息</p> <p>接触性皮膚炎</p> <p>アトピー性皮膚炎</p> <p>血清病</p> <p>季節性又は通年性アレルギー性鼻炎</p> <p>薬物過敏症反応</p> <p>輸血時の蕁麻疹様反応</p> <p>急性非感染性喉頭浮腫（エピネフリンを第一選択薬とする）</p> <p>6. 眼疾患</p> <p>眼に関する重度急性及び慢性のアレルギー及び炎症性疾患：</p> <p>眼帯状疱疹</p> <p>虹彩炎、虹彩毛様体炎</p> <p>脈絡網膜炎</p> <p>びまん性後部ブドウ膜炎及び脈絡膜炎</p> <p>視神経炎</p>
--	---

	<p>交感性眼炎 前眼部炎症 アレルギー性結膜炎 アレルギー性角膜辺縁潰瘍 角膜炎</p> <p>7. 消化器疾患 以下疾患の重篤時における緩和： 潰瘍性大腸炎（全身療法） 限局性腸炎（全身療法）</p> <p>8. 呼吸器疾患 症候性サルコイドーシス ベリリウム症 適切な抗結核化学療法を併用した場合の劇症又は播種性肺結核 他の方法では管理できないレフラー症候群 嚥下性肺臓炎</p> <p>9. 血液学的障害 後天性（自己免疫性）溶血性貧血 成人における特発性血小板減少性紫斑病（静注のみ、筋肉内注射は禁忌） 成人における続発性血小板減少症 赤芽球減少症（赤血球貧血） 先天性（赤血球）再生不良性貧血</p> <p>10. 腫瘍性疾患 以下疾患の一時的管理： 成人における白血病及びリンパ腫 小児における急性白血病</p> <p><u>11. 浮腫性疾患</u> <u>特発性又はエリテマトーデスによる尿毒症を伴わないネフローゼ症候群に</u> <u>おける利尿作用と蛋白尿の緩和</u></p> <p style="text-align: right;">(1970年12月承認)</p> <p>12. 神経系 多発性硬化症の急性増悪</p> <p>13. その他 適切な抗結核化学療法を併用した場合のくも膜下ブロック又は切迫ブロックを伴う結核性髄膜炎 神経学的又は心筋障害を伴う旋毛虫症</p>
用法・用量	<p><u>高用量の治療が必要な場合の推奨用量は、本剤 30mg/kg を最低 30 分かけて</u> <u>静脈注射する。本用量を 48 時間中 4～6 時間毎に反復投与する。</u></p> <p>一般に、高用量コルチコステロイド療法は患者の状態が安定するまでの間に限って継続できる。通常 48～72 時間を超えない。</p> <p>短期間の高用量コルチコイド療法における副作用はまれであるが、消化性潰瘍がおこる可能性がある。予防的制酸薬療法が適応となる場合がある。</p> <p>その他の指示として、初回投与量は対象とする臨床的障害に応じて、メチルプレドニゾロンとして 10～40mg とする。重度、急性期の短期間の治療では、より高用量の投与が必要となる場合がある。通常、初回投与は数分かけて静脈内投与する。以後の用量は患者の反応と臨床状態に応じた間隔で静脈内又は筋肉内注射する。コルチコイド療法は通常療法の補助療法であり代替治療ではない。</p> <p>乳児及び小児では投与量を減量させるが、年齢又は体格よりも、むしろ症状</p>

	<p>の重症度及び患者の反応によるものとする。投与量は、24時間ごと0.5mg/kg未満にならないようにする。</p> <p>数日以上投与を行う場合は、投与量を減少させるか漸減させて中止する。慢性疾患の自然寛解期では、本剤による治療を中止すること。長期投与中は尿検査、食後2時間後血糖、血圧測定、体重などの基本的な臨床検査及び胸部X線を定期的実施する。潰瘍歴又は重度の消化不良を伴う患者については、上部消化器X線撮影を行うことが望ましい。</p> <p>本剤は静脈内又は筋肉内注射又は点滴静注によって投与され、初期救急治療においては静脈内投与が望ましい。静脈内（又は筋肉内注射）投与する場合、指示通りに溶液を調整すること。数分かけて目標用量を静脈内投与すること。必要に応じて、注射用水又は他の適切な希釈剤（以下を参照）をAct-O-Vial瓶に加えて希釈し、指示量を投与する。</p> <p>点滴静注用に溶液を調整する場合は、まず指示通りに注射用の溶液を調整する。次に本溶液に規定量の5%ブドウ糖液、生理食塩液、又は5%ブドウ糖生理食塩液を加えること。</p> <p>○多発性硬化症</p> <p>多発性硬化症の急性増悪期の治療では、プレドニゾンとして、1日200mgを1週間投与後、1ヵ月80mg隔日投与により効果が示されている（メチルプレドニゾン4mgはプレドニゾン5mgに相当する）。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>Solu-Medrol 40mg: 1959年4月</p> <p>Solu-Medrol 125mg: 1965年4月</p> <p>Solu-Medrol 500mg: 1970年12月</p> <p>Solu-Medrol 1g: 1970年12月</p> <p>Solu-Medrol 2g: 1985年2月</p> <p>（いずれも本剤の承認年月である。）</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	本剤は英国で承認されているが、ネフローゼ症候群に対する適応は承認されていない。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	本剤は独国で承認されていない（マーケット上の理由によりファイザー株式

	会社は本剤の承認を取り下げた)。
4) 仏国	
効能・効果	全身疾患の合併を問わず、通常の治療法が無効な特定の糸球体障害発作の治療（抜粋）
用法・用量	<p>プレドニゾン 5 mg と同等の抗炎症作用(同力価)：メチルプレドニゾロン 4 mg。</p> <p>本剤は、ネブライザーによる吸入投与には適していない。</p> <p>バイアル中粉末は注射用水で再溶解しなければならない(Solu-Médrol 500 mg)。</p> <p>本剤は、高用量副腎皮質ホルモン療法が必要な場合に用いる。</p> <p>用量は適応によって異なる：</p> <ul style="list-style-type: none"> - リウマチ性多発性関節炎の急性症状、特定の全身性疾患の腎外症状、特定の壊死性血管炎、特定の糸球体障害発作の治療：1日 500 mg～1 g。 - 臓器移植、移植片拒絶反応：10～15 mg/kg/日 - 移植片対宿主反応:48時間の期間に6時間ごとに10～20 mg/kg/日、ただし500 mg/m²まで。 <p>投与は静脈内に行う：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 直接低速注射、最低注射時間：20～30分(副作用の項参照) - 点滴静脈内注射、等張塩化ナトリウム注射液またはブドウ糖溶液に溶かす。 <p>この高用量副腎皮質ホルモン療法は一般に3～5日間に限定して行う。</p>
承認年月(または仏国における開発の有無)	<p>Solu-Medrol 500mg：1991年9月</p> <p>Solu-Medrol 1g：1991年9月</p> <p>(いずれも本剤の承認年月である。)</p>
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

これまでに要望内容について開発予定企業で実施した海外臨床試験の成績はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

1) 小児ネフローゼ症候群に係る臨床試験等に関する主な公表論文の概要

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH: Medical Subject Headings; methylprednisolone nephrotic syndrome pediatric) を行い、42 件の論文検索結果を得た (平成 22 年 4 月 30 日時点)。その中から総説、レビュー及び症例報告を除き、まとまった症例数で試験又は報告がなされ

ているメチルプレドニゾロンの小児ネフローゼ症候群に対する有効性及び安全性に関する重要な論文（海外症例文献 6 報、国内症例文献 3 報）を以下に示す。なお、この検索結果中には、小児ネフローゼ症候群に対して実施されたメチルプレドニゾロンに係る無作為化比較試験の報告は得られなかったが、別途、Imbasciati らによる成人及び小児の微小変化型ネフローゼ症候群を対象とした無作為化比較試験³⁾が実施されており、その概要は 15 ページに記載した。

【海外報告】

Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, et al. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(1): 87-92.¹⁰⁾

1992～2006 年までに巣状分節性糸球体硬化症と診断・治療され、ネフローゼ症候群を呈した小児 34 例（平均年齢：6.3±4.3 歳）にステロイド療法（必要に応じてメチルプレドニゾロン（MP）を併用、また 23 例はシクロフォスファミドの追加投与を受けた）を実施し、後ろ向きに解析を行った。

治療プロトコルでは、最初の 4 週間はプレドニゾン 2mg/kg/日（最大 60mg/日）を毎朝 1 回、経口投与し、続く 4 週間は同投与量の隔日投与を行った。8 週目から各週につき 25%の減量を開始し、12 週目までにプレドニゾンの投与を中止した。最初のプレドニゾン投与に反応しなかった患者に対しては MP 30mg/kg を 6 日間静脈内投与した。プレドニゾン及び MP に反応しなかった患者に対し、シクロフォスファミド 2mg/kg を 12 週間投与した。

平均 8.6±3.3 年間 [5 年以上の追跡例 29 例（85.2%）、10 年以上の追跡例 18 例（52.9%）を含む] 追跡した結果、59%（20/34 例）が完全寛解又は部分寛解を示した。20.5%（7/34 例）は腎症が進展し、慢性腎疾患に移行した。34 例中 29 例は初期ステロイド投与に良好な反応を示さなかったため、MP の投与を行った。このうち 6 例は寛解したが、23 例はシクロフォスファミドの追加投与を必要とした。

Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, et al. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. Am J Kidney Dis 2002; 39(6):1143-52.¹¹⁾

1976～1994 年にスタンフォード大学で MP によるステロイドパルス療法（30mg/kg、最大 1 回 1g、計 6 回、隔日静脈内投与）が施行された小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 42 例（男児 30 例、女児 12 例、平均年齢 7.4±4.7 歳）を対象に後ろ向きに解析を行った。42 例の内訳は、微小変化型（Group I）が 10 例、メサンギウム増殖型（Group II）が 7 例、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）（Group III）が 10 例、FSGS にメサンギウム増殖を合併したもの（Group IV）が 15 例であった。平均 82.0±57.8 ヶ月時点の MP による寛解率（アルキル化剤の併用有無を問わず）は、Group I で 90%（9/10 例）、Group II が 71%（5/7 例）、Group III が 60%（6/10 例）、Group IV が 46%（7/15 例）であった。

Yorgin PD, Karasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant

nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-50¹²⁾

小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 11 例に MP 30mg/kg を平均 24.8±10.5 回投与した結果を後ろ向きに解析した。寛解までは平均 23.4±29.9 日で、11 例中 9 例が完全寛解を得た。腎機能が低下した症例はなく、重大な有害事象もなかった。維持療法にはシクロフォスファミド、シクロスポリンを使用した。

Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.¹³⁾

10 例 (2~14 歳) の巣状分節性糸球体硬化症を伴ったステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者に MP 30 mg/kg を計 12 回 (1 及び 2 週目は週 3 回、3~8 週目は週 1 回)、プレドニゾン及びシクロスポリン A を使用した結果、8 例が完全寛解し、1 例が腎不全となった (観察期間は約 2 年間)。

Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.¹⁴⁾

巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) によるネフローゼ症候群患者のうち、ステロイド抵抗性例を対象に、MP 及びアルキル化剤による治療について後ろ向きに検討を行った。

平均 7.6 歳 (1~16 歳) の 23 例の患児を対象に、MP を 1 及び 2 週目は 30mg/kg/日を隔日で各 3 回、3~10 週目は 30mg/kg を週 1 回、11~18 週目は 30mg/kg を隔週 1 回、19~52 週目は 30mg/kg を月 1 回、53~78 週目は 30mg/kg を隔月 1 回投与し、再燃した場合はアルキル化剤を投与した。なお、3 週目以降はプレドニゾン 2mg/kg を隔日投与した。

平均 46 ヶ月の観察期間において 23 例中 1 例が腎不全になったのみで、過去の報告と比較し最も腎不全への進行を減少させた。

上記の報告は、いずれも小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に関する報告であるが、ステロイド抵抗性以外の症例も含む下記の報告もなされている。

Bahat E, Akkaya BK, Akman S, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol* 2007; 20: 234-45.¹⁵⁾

1982~2001 年に Akdeniz 大学 (トルコ) で治療・観察された小児の特発性膜性増殖性糸球体腎炎患者 19 例 (平均年齢: 9.75 歳、範囲: 3.7~14 歳) を対象に、経口ステロイド治療とステロイドパルス療法の長期予後 (末期腎不全) を比較した。

経口ステロイド治療は、最初の 4 週間はプレドニゾン 2mg/kg/日 (1 日最大 80mg) を経口投与した。ステロイドパルス療法は、MP 1,000mg/m² (最大 1,000mg) を隔日で計 6 回静脈内投与し、その後プレドニゾン 60mg/m² (最大 80mg) を隔日経口投与した。

ステロイドパルス治療を受けた 11 例中 10 例が、また経口ステロイド療法を受けた 8 例中 7 例がネフローゼ症候群を呈していた。平均 68.21 ヶ月 (4~124 ヶ月) 後、ステロイドパルス

療法を受けた 11 例中 1 例が、また経口ステロイド療法を受けた 8 例中 4 例で末期腎不全への進展が確認された。ステロイドパルス療法を受けた 11 例中 6 例は経口ステロイド療法抵抗例であり、ステロイドパルス療法を受けた結果、腎機能の悪化を認めず経過は良好であった。

【国内報告】

Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-85.¹⁶⁾

小児難治性腎疾患治療研究会が主体となって 2001 年に開始された多施設前向き研究で、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の小児患者に対する経口シクロスポリン及びステロイド併用療法の有効性及び安全性を検討した。

治療期間は 12 ヶ月とし、その後 12 ヶ月は観察期間とした。1 次評価項目は、12 ヶ月時の寛解率（完全寛解+不完全寛解）とした。シクロスポリンは最初の 3 ヶ月はトラフ血中濃度が 120~150ng/mL を維持するよう投与し、4~12 ヶ月はトラフ血中濃度が 80~100ng/mL を維持するよう投与した。プレドニゾロンは最初の 4 週間は 1mg/kg/日（1 日 3 回）を投与し、2~12 ヶ月は 1mg/kg/日（1 日 1 回）を隔日投与した。さらに巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）患者には、MP 30mg/kg/日（最大 1g）を 1、2、5、9 及び 13 週目に各 3 日間静脈内投与した。なお、微小変化型（MC）又はびまん性メサングウム増殖（DMP）患者のうち、4 ヶ月目までに寛解が得られなかった患者に対しては、FSGS と同様なレジメン（シクロスポリン、プレドニゾロン及び MP パルス療法）を行った。

35 例が登録され、組み入れ時の年齢の中央値は 2.7 歳（範囲：1.4~15.0 歳）であり、57.1%（20/35 例）が 3 歳未満であった。ネフローゼ症候群の内訳は、MC/DMP が 28 例、FSGS が 7 例であった。12 ヶ月時の寛解率は、MC 又は DMP 群 82.1%（23/28 例）、FSGS 群 85.7%（6/7 例）であった。シクロスポリンによる腎毒性は 3.8%（1/26 例）に見られたが軽度のものであった。また、24 ヶ月の時点で MC 又は DMP 群の 1 例が末期腎不全となった。

以上から、MC 又は DMP を呈するステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の小児患者に対するシクロスポリン+プレドニゾロン、FSGS の小児患者に対するシクロスポリン+プレドニゾロン+MP パルス療法による治療は、高い寛解率を示した。

Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1232-6.¹⁷⁾

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者のうちシクロスポリン A、シクロフォスファミドに反応しなかった症例に MP 30mg/kg を 14 回（2 年間）投与する前向き研究を実施した。症例数は 10 例で、平均年齢は 4.4 歳（範囲：1.8~13.4 歳）であった。その結果、1 例が腹膜炎のため治療を中止したが、9 例が治療を完了した。4 例が寛解し、3 例に軽度蛋白尿が継続し、2 例には効果が認められなかった。

また、上記に加え、ステロイド抵抗性の有無は確認されていないが、発症後 1~35 ヶ月の小児患者に対し、MP パルス療法を実施した以下の報告がある。

長谷川 理、中原 千恵子、青才 文江、他. RPGN に対するメチルプレドニゾロン大量療法の検討. 基礎と臨床 1980; 14 (1) : 82-8.¹⁸⁾

3～14 歳までの急性進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) 7 例に MP 30mg/kg/回を 1 時間かけて点滴静注し、これを 3 日間連続で施行した。本療法はその施行中に一過性に腎機能障害を示し、施行後数日でその障害は改善され、以後は腎機能の著しい改善が得ることができた。また、長期間にわたり腎機能の改善が保たれており、臨床症状と併行して、腎組織学的にも著しい改善が認められた。しかしながら発症後、本療法までの期間が 6 ヶ月以上の場合には、その治療効果は一過性であり、また病勢によっては本療法をくり返し施行することが必要と思われた。次に本療法施行中はナトリウム貯留の傾向がみられ、尿中カリウム排泄量も減少する傾向がみられたが、カリウム交換樹脂、フロセミドなどの薬剤併用の際には、逆に低カリウム血症を示した症例もあり、腎不全状態における本療法の施行は、厳重な管理のもとで行うことが必要と考えられた。

(参考)

現在、我が国においては、厚生労働省小児疾患臨床研究事業の「小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備」班で、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法と本剤+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の多施設共同非盲検無作為化比較試験 (主任研究者 和歌山県立医科大学医学部小児科 吉川 徳茂) を実施中である (患者登録を 2014 年に終了予定)。

2) 成人のネフローゼ症候群に係る臨床試験に関する公表論文の概要

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH: Medical Subject Headings; Adult, Methylprednisolone, Pulse therapy, Nephrotic syndrome) を行い、64 件の論文検索結果を得た (2010 年 8 月 10 日時点) が、ネフローゼ症候群に対する比較試験に関するものはなく、多くは症例報告に関連するものであった。

なお、海外では、Ponticelli らにより特発性膜性腎症患者を対象に臨床試験が実施され、以下に示す長期経過観察結果が報告されている。

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320(1): 8-13.¹⁹⁾

特発性膜性腎症患者を対象に MP と chlorambucil により治療したときの長期の有効性を検討するために臨床試験を実施し、平均 31 ヶ月後の経過は良好であった。今回、さらに経過観察した結果を報告する。

蛋白尿 (≥ 3.5 g/日) 及び腎生検により膜性腎症と診断された 81 例を無作為に補助療法のみあるいはコルチコステロイド又は chlorambucil (0.2mg/kg/日) を隔月で投与する群に割り付けた。メチルプレドニゾロンは始めにパルス療法 (1g/日、静脈内投与) を 3 回実施し、その後

27 日間の経口投与を行った。

患者を 2~11 年（中央値：5 年）間、経過観察した。コントロール群の 2 例及び治療群の 1 例が死亡した。今回の最終来院時点で、コントロール群の 39 例中 9 例（23%）及び治療群の 42 例中 28 例（67%）はネフローゼ症候群を有していなかった。5 年の経過観察時点においてネフローゼ症候群の寛解率に差が認められた（治療群 22/30 例 vs. コントロール群 10/25 例; $p=0.026$ ）。ベースライン値と比較すると、血漿中クレアチニン濃度の逆数の平均値は、対照群では有意な減少が認められた（33%; $p=0.0002$ ）のに対し、治療群では認められなかった（6%; 有意差なし）。血漿中クレアチニン濃度が 50%以上増加した患者は、コントロール群 19 例（49%）、治療群 4 例（10%）であった。

メチルプレドニゾンと chlorambucil による 6 ヶ月間の治療は、ネフローゼ症候群の寛解を維持させ、特発性膜性腎症患者の腎機能を保護することが可能であると結論付けた。

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992; 327(9): 599-603.²⁰⁾

MP と chlorambucil の併用治療が、特発性膜性腎症患者の腎機能を保護し、ネフローゼ症候群の寛解率を向上させると考えられている。今回、MP 単独でも同様の結果が得られるか否かを検討するため、特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群患者 92 例を対象に MP 及び chlorambucil 併用と MP 単独の効果を比較した。MP と chlorambucil を合計 6 ヶ月間にわたって 1 ヶ月毎に交替で投与する群（グループ 1）又は同じ累積投与量の MP 単独を 6 ヶ月間にわたって投与する群（グループ 2）に、患者を無作為に割り付けた。グループ 1 の患者 45 例中 4 例（9%）及びグループ 2 の患者 47 例中 1 例（2%）が、副作用のため投与を中止した。1、2 及び 3 年後においてネフローゼ症候群に罹患していない患者の割合は、グループ 2 よりグループ 1 の方が有意に高かった（グループ 1 ではそれぞれ 58、54 及び 66%、グループ 2 では 26、32 及び 40%）（ $p=0.002, 0.029, 0.011$ ）。4 年後では、差は有意ではなかった〔ネフローゼ症候群に罹患していない患者の割合；グループ 1 62%、グループ 2 42%（ $p=0.102$ ）〕。グループ 1 の患者は、グループ 2 の患者より寛解期間が長かった（ $p=0.008$ ）。以上のことから、特発性膜性腎症によるネフローゼ症候群の患者において、MP と chlorambucil の 6 ヶ月間投与は、MP 単独投与よりネフローゼ症候群を速やかに寛解させるが、その差は時間経過とともに失われると結論付けた。

Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-4.²¹⁾

膜性腎症に対する MP と chlorambucil の併用療法を検討する無作為化試験の 10 年間の経過観察について報告する。特発性膜性腎症の自然経過は多岐にわたり、緩やかに腎機能が悪化する場合、あるいは正常な腎機能を維持する場合もある。この疾患を治療すべきか否かは治療の長期的効果についてのコントロール試験データがないため議論となってきた。今回、81 例の特発性膜性腎症及びネフローゼ症候群患者に対するコントロール試験における 10 年目

の治療結果を報告する。本試験では患者を対症療法群（39例）又はMPとchlorambucilにより6ヵ月間治療を行う群（42例）に無作為に割り付けた。末期腎障害を発症することなく10年目に生存する確率はコントロール群の60%に対しMPとchlorambucilの併用群では92%であった（ $p=0.0038$ ）。10年目までの血漿中クレアチニン値の逆数の傾きはコントロール群と比較してMPとchlorambucilの併用群で良好であった（ $p=0.035$ ）。ネフローゼ症候群の寛解又は部分寛解率は治療群でコントロール群と比較して有意に高かった（ $p=0.000$ ）。ネフローゼ症候群に罹患していない期間は治療群で有意に長かった（ $p=0.0001$ ）。4例が可逆的な副作用のため治療を中止した。長期経過観察において治療群の1例が糖尿病に罹患し、さらに1例が肥満となった。以上のことから、6ヵ月間のMPとchlorambucilの治療は長期的にも蛋白尿の寛解率を増加させ、腎機能の悪化を防ぐことが示された。この治療法は、膜性腎症のネフローゼ患者の約1/3が10年以内に腎透析又は死亡するのを防ぐことを示唆している。

また、上記に示したPonticelliらの報告等において引用され、参考とされている無作為化比較試験がImbasciatiらにより実施されており以下に要約を示す。

Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. Br Med J 1985; 29: 1305-8.³⁾

微小変化型ネフローゼ症候群を有する被験者89例（小児67例および成人22例）に対し、MPによるパルス療法（20mg/kg/日、3日間）を3回施行後、低用量のプレドニゾンを経口投与（小児：20mg/m²、成人：0.5mg/kgを1日1回、4週間、同様に10および20mg/m²、0.5および0.25mg/kgを1日おき、4週間、さらに同様に20mg/m²、0.5mg/kgを隔日、4ヵ月）するMP群、及び4週間の高用量プレドニゾン経口投与後、低用量プレドニゾンを経口投与（小児：60mg/m²、成人：1mg/kgを1日1回、4週間、同様に40mg/m²、1mg/kgを隔日、4週間、さらに同様に20mg/m²、0.5mg/kgを隔日、4ヵ月）する群を対照群として、多施設共同、無作為化、前向き試験を実施した。MP群の5例および対照群の1例は、治療初期に効果が認められなかった。治療効果発現までの時間は、MPの投与を受けた小児の方が短かった。両群の再発例数あるいは各被験者の年間再発回数に、統計的に有意な差は認められなかった。MP群では対照群の被験者と比較してより短期間で再発する傾向がみられたが有意な差ではなかった。治療と関連した副作用は、MP群の方が対照群より有意に少なかった。

以上の結果から、短期MPパルス療法後、低用量のプレドニゾン経口投与による治療は、高用量のステロイド経口投与と比較して、効果はわずかに劣るが、微小変化型ネフローゼ症候群の治療におけるリスクを軽減し、安全性を高めることが示唆された。

(参考)

本邦にて実施された、MPの新しい水溶性注射液（スレプタン酸メチルプレドニゾン（国内未承認））を用い臨床至適投与量〔MP換算 200mg/日（L群）、400mg/日（M群）及び800mg/日（H群）〕を検討した多施設による無作為割付試験においては、次のような成績が報告されている。総試験症例数159例のうち、有効性解析対象例L群42例、M群44例、H群48例

において、総合効果における有効率は、L 群 73.9%、M 群 77.8%、H 群 71.9%と 3 群間に有意差を認めなかった。安全性解析対象例 L 群 48 例、M 群 52 例、H 群 58 例において、概括安全度は 3 群間に有意差を認めなかった²²⁾。

3) その他の国内症例報告に関する主な論文の概要

MEDLINE (PubMed) を用いて検索 (MeSH: nephrotic syndrome children, steroid pulse therapy; nephrotic syndrome adult, steroid pulse therapy) を行い、小児 95 件、成人 88 件の論文検索結果を得た (平成 22 年 9 月 27 日時点)。その中から MP によるパルス療法を施行したネフローゼ症候群に対する国内症例報告に関する論文 (小児 9 報、成人 28 報) を以下に要約した。ただし、以下の症例報告の要約中の投与薬剤に関して「メチルプレドニゾロン」は、「メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム」と判断している。なお、すでに上記に提示した参考文献 16) 及び 17) は含めていない。

【小児ネフローゼ症候群】

NS 分類	文献名 ^{a)}	要約 (症例、用法用量、安全性・有効性の情報)
FSGS	Oto J. Low-density lipoprotein apheresis in a pediatric patient with refractory nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. J Anesth 2009; 23: 284-7. ²³⁾	NS と診断された 8 歳女児に MPT (800mg/日、3 日間、第 1、2、5、7、9 週) を施行した。さらに CyA を併用し、LDL アフェレシスを施行した結果、尿蛋白の消失、尿蛋白排泄量/尿中クレアチニン比の低下が認められた。第 180 日に退院し、6 ヶ月後も尿蛋白排泄量/尿中クレアチニン比は低く維持されており、NS の再発は認められていない。
FSGS	Imaizumi T. Efficacy of steroid pulse, plasmapheresis, and mizoribine in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1215-8. ²⁴⁾	ステロイド抵抗性 NS の 4 歳男児に MPT (500mg/日、週 1 回、5 コール) とミゾリビンを投与した。3 ヶ月以上の間、尿蛋白は 1g/日未満となり、肉眼的血尿は認められなくなり退院した。その後、24 ヶ月間、尿蛋白及び顕微鏡的血尿は認められていない。
rapidly progressive glomerulonephritis	Suyama K. Girl with garland-pattern poststreptococcal acute glomerulonephritis presenting with renal failure and nephrotic syndrome. Pediatr Int 2007; 49: 115-7. ²⁵⁾	急性腎不全及び NS を伴う溶連菌感染後急性糸球体腎炎の 6 歳女児に血漿交換療法とともに MPT (1g/日、3 日間) を施行した。その後、経口プレドニゾロン、ジピリダモール、ワルファリンを 6 ヶ月投与した。発症 6 ヶ月で PSL は投与中止となり、顕微鏡的血尿は認められるが尿蛋白は認められていない。
MC	Kawasaki Y. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 96-8. ²⁶⁾	NS と診断された 9 歳女児に経口 PSL (2mg/kg/日) にて治療を開始した。8 日後に尿蛋白は消失したが、21 日目に NS が再発し、MPT が施行され完全寛解となった。その後、ステロイド減量に伴い再発を繰り返し、ステロイド依存性 NS と診断された。10 歳時の腎生検により MC と判定された。その後ミゾリビnPルス療法が施行され、完全寛解となった。
FSGS	Tsugawa K. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. Tohoku J Exp	難治性ステロイド抵抗性 NS の 9 歳男児に積極的免疫抑制療法及び MPT (3 回) を施行した。ステロイド抵抗性状態の克服には効果的であったが、その後、蛋白尿の陰性状態の維持のため

	Med 2004; 204: 237-41. ²⁷⁾	にステロイド依存状態となり、PSL の副作用が現出したため、タクロリムスの投与に切り替えた。タクロリムス投与開始 4 ヶ月以内に完全寛解を得、経口ステロイドの減量も可能となった。
NS を合併したループス腎炎	伊部 正明. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としての C3、CH50 の有用性について. リウマチ 1994; 34 (4): 715-24. ²⁸⁾	NS を合併し治療に難渋した 2 例が報告された。 12 歳男児 (診断は 7 歳時): 7 回目の再燃を認め、MPT (15mg/kg/日、3 日間を 1 クール) を 3 クール施行し、血清補体価は正常化した。尿蛋白は 1.5 g/日前後持続した。 15 歳女児 (診断は 8 歳時): 5 回目の再燃を認め、MPT を 4 クール施行し、低補体血症及び抗 DNA 抗体高値は改善したが、尿蛋白は 3.0~5.0g/日と持続した。
NS	Ueda N. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Nephrol 1988; 2: 29-31. ²⁹⁾	SLE 又は NS にてステロイド剤を投与したが、減量によって再燃、再発を繰り返すため、MPT (1g/日、3 日間を 1 クール) を施行し、その後 AF が出現した小児 2 症例を経験した。SLE では MPT 終了後 8 時間後に AF が出現し、抗不整脈薬 (SLE) により消失した。NS では施行から 13 時間後に AF が出現し、無治療で 12 時間以内に回復した。この AF は MPT と関連するものと思われた。NS の患者の尿蛋白の量は施行前に 8.8g/日だったが施行後には 1g/日未満に低下した。
INS	美濃和 茂. 小児特発性ネフローゼ症候群に対するパルス療法—初発例の遠隔成績—。日腎会誌 1986; 28 (1): 61-6. ³⁰⁾	ステロイド反応性 INS に、初発時に MPT (20mg/kg/日、3 日間) を施行した。経口ステロイドによる後療法は行わなかった。8 例中 6 例が有効であった。無効例の 2 例中 1 例は 3 度目の MPT のあと、経口ステロイド剤投与を開始し、その後の経過は良好であった。
NS を呈した慢性腎炎	香坂 隆夫. 抗凝固—pulse therapy の試み—ネフローゼ症候群を呈した慢性腎炎 12 症例についての検討—。日腎会誌 1980; 22 (8): 1095-111. ³¹⁾	NS を呈した慢性腎炎 12 例 (3~15 歳) に抗凝固剤と MPT の併用療法を行った。MPT は 20-30mg/kg を 3 日、隔日 3 回施行した。6 例に効果が認められた。Pulse therapy の副作用防止の観点から、両者の併用療法は検討の価値がある。

a) 文献の著者名は、First Author のみ記載

AF : atrial fibrillation (心房細動)、CyA : シクロスポリン、FSGS : focal segmental glomerulosclerosis (巣状分節性糸球体硬化症)、INS : idiopathic nephritic syndrome (特発性ネフローゼ症候群)、MC : minimal change (微小変化型ネフローゼ症候群)、MPT : methylprednisolone pulse therapy (メチルプレドニゾロンパルス療法)、NS : nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)、PSL : プレドニゾロン、SLE : systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)

【成人ネフローゼ症候群】

NS 分類	文献名	要約 (症例、用法用量、安全性・有効性の情報)
膜性腎症	Uramatsu T. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. Internal Medicine 2010; 49: 585-8. ³²⁾	NS と診断された 38 歳女性 1 例に対し、MPT (0.5 g/日、3 日間)、PSL (20-40 mg) 及びミゾリビンにて約 10 カ月治療を行ったが、効果は認められなかった。この期間に上咽頭癌と診断され、また腎生検の結果、膜性腎症と診断された。上咽頭癌切除術を施行した結果、尿蛋白量は急速に減少した。本症例の膜性腎症は悪性腫瘍に起因するまれなものであった。
ステロイド抵抗性 NS を呈した	難波 倫子. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を	ステロイド抵抗性 NS を呈した重症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 37 歳女性の NS に対

Henoch-Schönlein 紫斑病	呈しシクロホスファミドパルス療法が著効した成人発症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 1 例. 日腎会誌 2010; 52 (1): 66-72. ³³⁾	して MPT (1 g/日、3 日間) を 2 回施行した。ステロイド治療開始後、右ヒラメ静脈外側枝と肺動脈内に血栓が認められた。PSL 50 mg/日以後治療を行ったが、治療開始 4 週間後において尿蛋白の減少は認められず、CyA に切り替えたが副作用として血清クレアチニン値及び血圧の上昇が認められたため、CyA は投与中止となった。その後、シクロホスファミドの経静脈的投与療法を試み、重篤な副作用を認めることなく 1 年後に完全寛解に至った。
膜性腎症	Nagayama Y. Light microscopic features of membranous nephropathy with unusual changes of the podocytes and glomerular basement membrane in a patient with sudden onset of nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 2010; 55 (5): 962-6. ³⁴⁾	41 歳女性 1 例に関して、膜性腎症との診断にて MPT (250 mg/日、3 日間) を施行した。その後、経口 PSL 40 mg/日を投与した結果、尿蛋白量は劇的に減少し、尿量も増加した。
ループス腎炎からの NS (慢性ループス腹膜炎を併発)	福家 吉伸. ネフローゼ症候群に慢性ループス腹膜炎を合併し多量の難治性腹水を呈した 1 例. 日腎会誌 2009; 51 (8): 1067-74. ³⁵⁾	36 歳女性 1 例に関して、腹水貯留の原因とされる NS 及び慢性ループス腹膜炎に対し、利尿薬とアルブミン製剤の 5 日間投与後、MPT (1,000mg/日、3 日間) を施行し、経口 PSL 50mg/日より徐々に漸減を行った。治療開始後 220 日目で腹水は著明な減少を認めた。
NS を呈する紫斑病性腎炎	目黒 大志. IgA-λ型 M 蛋白血症を伴いネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例. 日腎会誌 2009; 51 (2): 145-9. ³⁶⁾	72 歳男性。NS を呈する紫斑病性腎炎と IgA-λ型 M 蛋白血症を伴っており、入院第 14 日目より MPT (500mg/日、3 日間) を施行し、PSL 30mg/日による後療法を行った。尿蛋白は入院時の 6g/日から入院 29 日後には 2g/日まで低下、約 10 カ月後には PSL 12.5mg/日にて NS も寛解している。
SLE/ループス腎炎	Tsubouchi Y. A case of lupus nephritis improved after appropriately adjusting the dosage of mizoribine. Mod Rheumatol 2008; 18: 91-5. ³⁷⁾	29 歳男性 1 例に対し、SLE の診断にて MPT (1 g/日、3 日間) を施行し、その後経口 PSL 60 mg/日を行った。これにより蛋白尿は消失し、退院した。その後、経口 PSL 30 mg/日とした結果、ループス腎炎が再燃した。MPT (1 g/日、3 日間) を施行し、その後経口 PSL 60 mg/日を行い、蛋白尿は消失した。その後、経口 PSL 30 mg/日としたところでミゾリビン 150 mg/日を追加した。その後、経口 PSL を 12.5mg/日としたところ、ループス腎炎が再燃した。ミゾリビンを 200mg/日に増量したところ、PSL を 7.5mg/日まで減量してもループス腎炎の再燃は見られず、副作用も生じていない。
シェーグレン症候群の患者に生じた膜性糸球体腎炎	Iwanaga N. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. Internal Medicine 2007; 46: 191-4. ³⁸⁾	シェーグレン症候群の 62 歳女性。NS となり、腎生検の結果、糸球体硬化症と診断された。MPT (250 mg/日、3 日間、2 回) が施行されたが尿蛋白は 2~3g/日が継続した。3 カ月後、舌部の非ホジキンリンパ腫と診断され、CHOP 療法及び放射線療法によりリンパ腫及び膜性糸球体腎炎は消失し、再発も認められていない。
MC	Matsumoto H. Favorable	MC の 36 例に対して、CyA 単独群 (2~3mg/日)、

	outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. Internal Medicine 2004 Aug; 43(8): 668-73. ³⁹⁾	CyA・MPT 併用群 (MPT: 1g/日、3日間)、PSL 単独群 (40~60mg/日) の3群 (各群12例) に分けて治療し、有用性の比較を行った。CyA 単独群では75% (9/12例) に、CyA・PSL 併用群では100% (12/12例) に、PSL 単独群では92% (11/12例) に効果が認められた。3群間では完全寛解の累積維持率に有意差は認められなかったが、CyA と MPT 併用は、CyA の毒性もほとんどなく、完全寛解への早期導入と寛解の維持の点で有用だった。
NSを合併した膜型ループス腎炎	松本 博. 膜型ループス腎炎に対するシクロスポリンを含む4薬併用療法. 日腎会誌 2003; 45 (7): 689-94. ⁴⁰⁾	腎生検で膜型ループス腎炎と診断され、NSを合併した未治療の女性患者5例 (年齢 37.8±12.9歳) に対し、MPT (1g/日を3日間) を施行し、終了翌日より PSL、CyA、アンジオテンシン11受容体拮抗薬を併用投与した。PSLは30または40mg/日から漸減した。治療後7.3±2.1ヵ月で4例が完全寛解し、1例は不完全寛解I型となった。副作用は重篤なものはなく、1例に軽度の多毛症、1例に歯肉腫脹を認めた。
NSを合併した糸球体腎炎	Kaneko Y. Younger onset myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody- (MPO-ANCA) related glomerulonephritis accompanied with nephrotic syndrome. Clinical Nephrology 2003; 60 (4): 275-8. ⁴¹⁾	NSを合併した、ミエロペルオキシダーゼ特異的抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) による糸球体腎炎の32歳女性に対してMPT (1g/日、3日間) を2回施行した。施行後、MPO-ANCAは消失したもののNSは継続した。腎生検の結果、活動性の壊死性半月体形成性糸球体腎炎が認められた。また、糸球体へのIgM及びフィブリノゲンのわずかな沈着が確認された。パルス療法は再度行ったが、NSはその後も悪化し、1年6ヵ月後には末期腎不全になり、血液透析を開始した。
ワクチン接種にてT cell 活性化増強により誘発されたMC	Kikuchi Y. Minimal change nephrotic syndrome, lymphadenopathy and hyperimmunoglobulinemia after immunization with a pneumococcal vaccine. Clinical Nephrology 2002; 58(1): 68-72. ⁴²⁾	67歳女性1例 (現病歴: 慢性関節リウマチ) に肺炎球菌ワクチンを接種。翌週、顔と胸に発疹が、また頸部リンパ節に腫脹が認められ、IgGが上昇した。入院させ、検査を実施した結果、ワクチン接種にてT cell 活性化増強により誘発されたMCと診断した。入院10日後よりMPT (750mg/日、3日間) を施行し、その後経口PSL 40mg/日を行った。経過は良好で、105日後には経口PSL 20mg/日にて退院した。1年後まで15mg/日の経口PSLを続けたが症状の再発はなかった。
FSGS	長井 チエ子. 巣状糸球体硬化症のCollapsing Variantと考えられたネフローゼ症候群の1例. 日腎会誌 2000; 42 (2): 47-52. ⁴³⁾	82歳男性に対してMCを疑い、MPT (レジメン記載なし) を2回施行したが改善なく、抵抗性が示された。腎生検を行った結果、FSGSのcollapsing variantに合致すると考え、CyAを投与したところ尿中蛋白が減少し、血清総蛋白量、アルブミンについても改善が認められ、1度は寛解と判断し、CyAを中止した。その後、再発したがCyAにて治療し、改善が認められた。
高齢者MC	吉本 敬一. 20年後に再発し、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン併用療法が著効した高齢者微小	腎生検によってMCと診断された49歳女性1例に対して、経口PSL 20mg/日に加えてMPT (500mg/日を3日間) とCyA 3mg/kg/日の併用投与を開始し、28日目には完全寛解となった。再

	変化型ネフローゼ症候群の1例. 日腎会誌 2000; 42 (8): 640-3. ⁴⁴⁾	発は認められず、経過は良好であった。
NSを合併した進行性腎不全	Kakizawa T. A typical Wegener's granulomatosis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies, ophthalmologic manifestations, and slowly progressive renal failure without respiratory tract involvement. Internal Medicine 1999 Aug; 38(8): 679-82. ⁴⁵⁾	NSを合併した進行性腎不全により入院してきた68歳女性1例にMPT (1,000mg/日、3日間) とそれに引き続くPSL投与を施行した。シクロフォスファミドとヘパリンの投与も同時に開始した。腎不全の改善という点では成功したが、大量グルココルチコイド療法による免疫抑制の結果、患者はニューモシスティスカリニ感染と真菌性肺炎で死亡した。
NS caused by protein thrombi	Harada Y. Nephrotic syndrome caused by protein thrombi in glomerulocapillary lumen in Waldenström's macroglobulinaemia. British Journal of Haematology, 2000, 110: 880-3. ⁴⁶⁾	Waldenström's macroglobulinaemiaにおいてNSを呈した69歳の日本人男性に対し、入院第14日目よりMPT (用量不明) とDFPPを施行し、蛋白尿は改善し、治療からおおよそ9ヵ月後には病状は寛解した。
MC	高橋 恵子. 胸腺腫摘出後の免疫抑制療法中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の1例. 日腎会誌 2000; 42 (5): 394-8. ⁴⁷⁾	重症筋無力症と診断された58歳、女性。拡大胸腺摘出術施行2年後に浮腫、腹水が出現しMCと診断された。MPT (1g/日、3日間) を施行し、後療法としてPSL (60mg/日) の投与は継続した。約30日後、蛋白尿は陰性化し、PSLも10mg/日まで減量された。重症筋無力症については、その後ステロイドを減量しても再発は認められていない。
糸球体腎炎	Kusuda A. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. Internal Medicine 1999 Apr; 38(4): 376-9. ⁴⁸⁾	糸球体腎炎の26歳女性1例にPSLの投与を40mg/日から開始し、10mg/日まで漸減した。また、ヘパリンやワーファリン、ジピリダモールも併用したが、尿蛋白は減少せず、MPT (1g/日、3日間) によりわずかに減少し、免疫グロブリンの投与により著明に改善した。患者はステロイド抵抗例のため、効果が現れなかったと考えられる。
SLE	Kobayashi S. Hypopituitarism with empty sella after steroid pulse therapy. The Journal of Rheumatology 1997; 24: 236-8. ⁴⁹⁾	SLEの50歳女性がNSと診断され、MPT (1g/日、3日間) が施行された。尿中蛋白量及び浮腫は改善したが、2週間後、重度の嗜眠、倦怠感、頭痛、無月経及び寒冷不耐症が発現し、下垂体機能低下症と診断された。甲状腺製剤とPSLの投与により、3週間以内に症状は改善した。FSHとLHのベースレベルは4ヵ月後も正常だが、甲状腺製剤を含む補充療法は必要である。
NS	鈴木 道彦. MPO-ANCA 関連腎炎を呈した Cogan 症候群の一例. 日腎会誌 1996; 38 (9): 423-7. ⁵⁰⁾	血管炎症候群を伴うCogan症候群とMPO-ANCA関連腎炎と診断された71歳女性がNSを呈し、全身性血管炎症候の増悪が認められたため、ステロイド療法 (PSL 60 mg/日) が開始された。血尿、蛋白尿が軽減したため、ステロイドの減量を開始したが、腎炎、呼吸不全が再び増悪したためMPT (レジメン記載なし) を含

		む大量のステロイドやシクロフォスファミドの投与を行ったが、敗血症と呼吸不全で死亡した。
紫斑病性腎炎	安川 香菜. 妊娠中に発症しネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例. 日本臨床免疫学会誌 1996; 19 (5): 505-11. ⁵¹⁾	妊娠中に発症し、NS を呈した紫斑病性腎炎の 1 例 (33 歳) が報告された。本症例は妊娠中の治療としてヘパリンの持続注入を行い健全な女児の出産に至った。出産後の腎生検は ISKDC 分類の III 型であった。MPT (0.5g/日、3 日間) を含むステロイドホルモンの治療を行い尿蛋白は陰性となった。
膜性増殖性糸球体腎炎	松本 博. シクロスポリン単独投与により抗蛋白尿効果を認めた膜性増殖性糸球体腎炎の一例. 日腎会誌 1995; 37 (4): 258-62. ⁵²⁾	ステロイド抵抗性 NS を示した膜性増殖性糸球体腎炎の 34 歳男性に対し MPT (1 g/日、3 日間) の後に経口 PSL (30 mg/日) の投与を行ったところ、腎機能の改善を認めたが尿蛋白の減少効果は認められなかった。その後、CyA (3 mg/kg) 投与により尿蛋白減少が認められ、ネフローゼ状態は不完全寛解に至った。
IgA 腎症	Komatsuda A. Successful delivery in a pregnant woman with crescentic IgA nephropathy. Internal Medicine 1994; 33 (11): 723-6. ⁵³⁾	NS を呈する半月体性 IgA 腎症の妊婦 (27 歳) に対して妊娠 21 週に MPT (500 mg/日、3 日間)、PSL 及びジピリダモールの投与を行ったが NS は継続したが、腎機能の悪化はなかった。妊娠 37 週に帝王切開にて分娩し、新生児に異常は認められず、その後 NS 及び腎機能ともに改善が認められた。
ステロイド抵抗性 NS	Muso E. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 257-64. ⁵⁴⁾	8 例 9 件のステロイド抵抗性 NS に対し LDL アフェレーシス (LDL-A) を施行した。5 例 6 件に効果 (寛解 5 件、部分寛解 1 件) が認められ、うち 3 件では LDL-A の前後に、1 件では前のみ、2 件では後のみにそれぞれ MPT (1 g/日、3 日間) が施行された。3 例については LDL-A の効果が認められなかったが、いずれの症例も LDL-A の施行前にパルス療法を実施し、その内の 1 例では、LDL-A の施行後にもパルス療法を実施した。
急性腎不全を呈した高齢者 SLE	藤田 由美子. 急性腎不全を呈した高齢者 SLE の 1 例. 日腎会誌 1993; 35 (10): 1201-4. ⁵⁵⁾	NS を呈し、高度の腎障害を来した 71 歳男性 SLE の 1 例を経験した。急速な腎機能低下に対し、MPT (1g/日、3 日間) を含めたステロイド療法を中心に血漿交換療法、線溶療法などの積極的な治療を試み、免疫学的パラメータの鎮静化とともに腎障害の軽減が得られた。
メサングウム増殖性腎炎	古田 隆史. メサングウム増殖腎炎を合併し、ステロイドパルス療法が著効した拡張型心筋症の一例. 日腎会誌 1992; 34 (6): 725-9. ⁵⁶⁾	腎組織上の IgA 腎症に加え、小動脈の血管の著しい狭窄をともない、また左室内腔の拡張、心収縮不全などの DCM 様病態を呈した症例 (28 歳、男性) に抗血小板、抗凝固療法に加え MPT (500mg/日、3 日間、3クール) を行った。その結果、尿蛋白・血尿の減少とともに、腎機能は改善し、胸部 X 線上、心胸比の縮小がみられた。
FSGS	Sakemi T. Effects of the methylprednisolone pulse therapy on renal function. Am J Nephrol 1991; 11: 48-53. ⁵⁷⁾	巣状糸球体硬化症の 47 歳女性に MPT (1 g/日、3 日間) を施行した。その結果、血清クレアチニン及び体重の急速な増加が認められ、尿量減少と血圧の上昇が認められた。フロセミドとアルブミンを静脈内投与した結果、尿量の増加と血清クレアチニン値の減少が認められたが、蛋白尿について変化は認められなかった。
NS	Fujimoto S. Holter	16~64 歳の NS 患者 22 例 (男性 13 例、女性 9

	electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. Am J Nephrol 1990; 10: 231-6. ⁵⁸⁾	例) 25 件の NS に対し、MPT (1 g/日、3 日間) を施行し、MPT が心リズム及び電解質代謝に与える影響を検討した。4 例に心室性不整脈が認められ、うち 2 例では心室性頻脈が認められたがいずれの症例も急性心筋梗塞は生じなかった。MPT 施行後、カリウム排出率と血清カリウム濃度はベースラインと比較して有意に増加した。MPT による不整脈の発現は、細胞からのカリウムの排出と関連しているものと考えられた。
NS (FSGS、MC、増殖性糸球体腎炎)	石本 二見男. ステロイドーパルス療法. 日本臨床 1981; 39 (4): 1833-40. ⁵⁹⁾	NS 7 例 (16~49 歳。FSGS 4 例、MC 1 例、増殖性糸球体腎炎 2 例) にステロイド療法に加えて MPT (最高 1g/日、3 日間、3 クールまで) を施行した。その結果、FSGS に対しては 4 例中 1 例が不完全寛解、3 例が無効であった。MC の 1 例は完全寛解が得られ、増殖性糸球体腎炎は 1 例で不完全寛解、1 例で増悪した。

a) 文献の著者名は、first author のみ記載
DCM : dilated cardiomyopathy (拡張型心筋症)、DFPP : double-filtration plasmapheresis (二重濾過血漿交換療法)、FSGS : focal segmental glomerulosclerosis (巣状分節性糸球体硬化症)、MC : minimal change (微小変化型ネフローゼ症候群)、LDL-A : LDL-apheresis (LDL-アフェレーシス)、MPT : methylprednisolone pulse therapy (メチルプレドニゾロンパルス療法)、NS : nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)、PSL : プレドニゾロン、SLE : systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

本要望に関するものは見当たらなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) 小児ネフローゼ症候群関係

小児のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する MP のパルス療法は、Nelson textbook of Pediatrics⁶⁰⁾、Clinical pediatric nephrology⁶¹⁾、Pediatric Nephrology⁶²⁾ などに記載されており、関係部分を以下に抜粋した。

Nelson textbook of Pediatrics 18 th edition : Idiopathic Nephrotic syndrome, High-dose pulse methylprednisolone p2193 ⁶⁰⁾	TREATMENT An additional option for the child with complicated nephrotic syndrome is high-dose pulse methylprednisolone. Methylprednisolone is usually given as a 30 mg/kg bolus (maximum 1,000 mg), with the first 6 doses given every other day, followed by a tapering regimen for periods up to 18 mo. Cyclophosphamide may be added to this regimen in selected patients.
Clinical pediatric nephrology second edition : Steroid-resistant nephrotic syndrome, Pulse intravenous methylprednisolone p174 ⁶¹⁾	Methylprednisolone pulses have been used for many years in the management of SRNS. The most widely known protocol for IV pulse methylprednisolone was first proposed by Mendoza and Tune in 1990 ¹⁴⁾ and included IV methylprednisolone (30 mg/kg) in the following schedule: Alternate days for 2 weeks, then weekly for 8 weeks, then every other week for 8 weeks, then monthly for 9 months, then every other month for 6 months. This treatment was accompanied by oral

	prednisone, and if needed, cyclophosphamide or chlorambucil.
Pediatric Nephrology Fifth edition: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children, Pulse Methylprednisolone p565 ⁶²⁾	Methylprednisolone pulse therapy has been advocated for patients with SRNS. The protocol proposed by Mendoza et al. consists of methylprednisolone (30 mg/kg IV) administered every other day for 2 weeks; weekly for 8 weeks; every other week for 8 weeks; monthly for 9 months; and then every other month for 6 months in association with oral prednisone and, if necessary, cyclophosphamide or chlorambucil.

また、今日の治療指針 2010 年版では、小児のネフローゼ症候群（ステロイド抵抗例）の処方例⁶³⁾として以下のいずれか、または併用が示されている。

- 1) プレドニゾロン錠（5mg）1mg/kg 分 1 朝食後隔日、及びネオーラルカプセル 3～7mg/kg 分 2 朝・夕食前
- 2) ソル・メドロール注 1 回 20～30mg/kg（最大 1g） 1 日 1 回 点滴静注、3 回を 1 クールとして計 1～10 クール

2) 成人のネフローゼ症候群関係

今日の治療指針 2010 年版には、成人ネフローゼ症候群（ステロイド依存性、抵抗性、難治性を含む）に対し、「副腎皮質ステロイドの経口投与に加え、メチルプレドニゾロンのパルス療法、さらには免疫抑制薬の併用が一般的である。」との記載⁶⁴⁾があり、処方例として以下が示されている。

ソル・メドロール注 1 回 500～1,000mg 1 日 1 回 5%ブドウ糖液 250mL に溶解後 2～3 時間で点滴静注、1 週間のうち 3 日間連続投与を 1 クールとして、2～3 クール行う。点滴治療のない日は、プレドニン錠（5mg）6～8 錠 分 1 朝食後

また、内科学書⁶⁵⁾には、「糸球体腎炎・ネフローゼ症候群」の「治療」の項に「副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬あるいは血漿交換や吸着療法により免疫複合体形成を抑制。（中略）糸球体腎炎・ネフローゼ症候群の病型および個々の病期、腎機能、合併症などに応じて治療法が選択されるが、食事療法、降圧療法、抗凝固・抗血小板療法などが基本的な治療となり、ステロイド、免疫抑制薬の慢性期の長期使用は副作用の面から注意がいる。」とあり、また、副腎皮質ステロイドの項には「経口投与の初期量はプレドニゾロン 0.6～1.0mg/kg/日から開始し漸減する。パルス療法はメチルプレドニゾロン 500～1,000mg/日を 3 日間点滴静注し、病状により数週間ごとに繰り返す。」との記載がある。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 海外ガイドライン

<小児関係>

米国の診療ガイドライン Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney

foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 105:1242-9, 2000⁶⁶⁾において、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するMPのパルス療法に関して以下のように記載されている。

IV Pulse Steroids

Infusions of high-dose methylprednisolone (eg, 30 mg/kg of body weight, up to 1 g/infusion) have been used recently with success in some patients with steroid-resistant NS⁶⁷⁾. The first 6 infusions are usually given every other way, followed by a tapering regimen for periods up to 18 months. The decision to use such treatment regimens in children should only be made by a pediatric nephrologist. Side effects of IV steroids are essentially the same as the problems noted above with oral prednisone. Additionally, the patient may become hypertensive during the infusions, and cardiac arrhythmias have been described rarely in adults receiving such therapy.

2) 国内ガイドライン

<小児関係>

日本小児腎臓病学会が策定した「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0版」⁴⁾のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の治療（微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化、びまん性メサンギウム増殖）：委員「池田昌弘（清瀬小児病院腎臓内科）、和田尚弘（静岡県立こども病院腎臓内科）」の項に、MPによるパルス療法に関する記載がある。

治療指針

プレドニゾロン：1mg/kg 隔日朝1回投与に下記の治療を併用する。

(1) シクロスポリン

3~7mg/kg/day のシクロスポリンを投与する。

投与量は以下のトラフ値を目安に調節する。

トラフ値 100-150ng/ml (3ヵ月)

トラフ値 80-100ng/ml (3ヵ月~1年)

トラフ値 60-80ng/ml (1年以降)

(2) ステロイド大量静注療法

メチルプレドニゾロン 20~30mg/kg/回(最大1g)静脈内投与3回を1クールとして計1~10クール施行する。ただしメチルプレドニゾロン投与時はプレドニゾロン投与を中止する。

* (1)又は(2)又は(1)+(2)併用の治療を選択する。

* 治療期間は6ヵ月~2年間とする。

* 寛解後の再発時は、ステロイド抵抗性から感受性に変化していることが多いので、まず初発時同様のステロイド投与を施行する。

注1：シクロスポリン2年間投与後に腎生検を施行し、腎障害の副作用を評価する。

注2：ネフローゼ状態での、ステロイド大量療法・シクロスポリン治療には、感染症・高血圧など重篤な合併症や副作用に十分な注意が必要である。腎臓専門医による治療が望ましい。

なお、ガイドラインには追記として「小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群におけるランダム化試験の報告は極めて少なく、現在のところエビデンスに基づいた確立した治療法というものは存在しない。」「現時点では、あくまで暫定的なガイドラインであり、今後の研究

動向により随時変更していく必要がある。」と記載されている。

また、当該ガイドラインについては、現在、治療の改訂アルゴリズムが報告されており⁶⁸⁾、そのアルゴリズムでは、ステロイド療法（プレドニゾロン 0.6～0.8mg/kg/日、4週間投与）で不完全寛解又は無効の場合、ステロイドパルス療法（MP 500～1000mg 静注 3日連続×3回まで）の投与も示されている。

<成人関係>

難治性ネフローゼ症候群の診療指針は、進行性腎障害に関する調査研究班により平成13年度まで調査研究に基づき報告された⁶⁹⁾。その中で巣状糸球体硬化症の治療指針においてステロイドパルス療法については以下の記載がある。

「副腎皮質ステロイドの投与法は、プレドニゾロン 40mg/日を4～8週投与し、その後4～8週毎に10mg/日ずつ漸減する。著しい症状にはパルス療法も考慮する。」

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

本邦においては、医療上の必要性が高いにもかかわらず、これまで小児ネフローゼ症候群の適応取得を目的とした開発がなされていない。その理由について、開発予定企業は、本邦では、年間に約1,300人の小児ネフローゼ症候群の新規発症例として小児慢性特定疾患治療研究事業に報告され、1年間に小児10万人に5人が発症するとされており、かつ、ネフローゼ症候群の中でもステロイド抵抗性のもはさらにその一部に留まることから、臨床試験に必要な症例の確保の点から困難が予想されるため、と説明している。

また、平成21年度厚生労働省難治性疾患克服事業における「進行性腎障害に関する調査研究班」が行った難治性ネフローゼ症候群の実態調査に関するアンケートの結果では、ネフローゼ症候群患者は新規に5,000～6,000人程度発症し、その内、難治性ネフローゼ症候群になるのは1,000～1,200人程度であるとされていることから、小児・成人を問わない場合であっても、臨床試験の実施に関し、症例数の確保の点から困難が大きいと考えられる。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容に係る本邦での臨床試験は、「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」で示したとおり、Hamasakiらによる試験等が小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する本剤の安全性・有効性を評価する目的で実施され、その成績が報告されている。これらの成績は、いずれも比較対照が置かれていない試験であることや、試験によっては他剤との併用が行われていることなどから、エビデンスとしての有用性については限界があると考えられるが、いずれも要望内容に係る一定の安全性・有効性が示されていると考えられた。一方、成人のネフローゼ症候群については、本邦で実施された臨床試験

は見あたらなかった。

要望内容に係る本邦での臨床使用実態については、同じく「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」で概要を示したとおり、本邦で要望内容に関して 37 報（小児 9 報、成人 28 報）の症例報告がなされており、エビデンスとしての有用性には限界があるが、臨床使用実態は示されていると考えられた。

その他、特発性小児ネフローゼ症候群 2,234 人に対し、シクロフォスファミドと本剤の適応外使用の実態調査を行った報告⁷⁰がある。本報告は、「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」の策定の基盤となったものであり、報告では小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群で本剤を使用した患者は 260 人中 154 人（59.2%）を占めたとされており、本邦での臨床使用実態を示すものと考えられた。なお、本調査の中では、特発性小児ネフローゼ症候群 2,234 人のうち、本剤のパルス療法が施行された症例は 278 人（12.4%）と多く、ステロイド抵抗性以外のネフローゼ症候群の一部についても、本剤のパルス療法が用いられている可能性が考えられた。

また、臨床使用実態を補足するデータを集積する目的で、開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報（平成 22 年 4 月 20 日までに市販後副作用データベースに入力された国内自発報告）を基に、本剤のパルス療法と想定される用量の投与がある症例についてデータベースより検索した。その結果、1 日投与量が 500mg 以上であった 1,084 例のうち、ネフローゼ症候群を基礎疾患に持つ症例は 46 例で、そのうち成人が 31 例、小児が 15 例であり、その概要は以下のとおりであった。

（副作用データベース検索結果の概要）

ネフローゼ症候群を基礎疾患にもち、本剤を 1 日 500mg 以上投与された成人 31 例で発現した重篤な副作用は、成人ではクリプトコッカス皮膚感染、自殺企図、顆粒球減少症、敗血症性ショック、網膜虚血、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、呼吸困難、高血圧、網脈絡膜症、出血性胃潰瘍、ノカルジア症、肺塞栓症、高血糖、急性腎不全、肝機能異常であった。以上の症状のほとんどが 1 例 1 件であったが、肝機能障害、高血糖、及びノカルジア症についてはそれぞれ 2 例 2 件であった。なお、後者の合計 6 例のうち原疾患にネフローゼ症候群のみをもつ 5 例については、転帰として回復又は軽快に至っている。小児 15 例では、重篤な副作用は、虚血性大腸炎、サイトメガロウイルス腸炎、細菌性腹膜炎、十二指腸潰瘍穿孔、高血圧性脳症、ステロイド白内障、肺塞栓が各 1 例 1 件であった。腎不全や DIC を合併していたサイトメガロウイルス腸炎をおこした症例はサイトメガロウイルス腸炎にて死亡に至った。他の症例は他に合併症を伴っていたものの、転帰として回復もしくは軽快に至っている。以上より、成人及び小児のネフローゼ症候群患者に本剤を投与された場合の副作用は、本剤投与時に見られる既存の副作用と大きな違いは認められなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

要望内容のうち、小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する本剤の有効性については、5. (1) に示した海外での臨床試験等の結果が報告されている。その内、Imbasciati らによる小児を含むネフローゼ症候群に対する MP のパルス療法に関する無作為化比較試験の報告では、小児ではパルス療法群で早期に効果の発現が認められ、副作用はパルス療法群で少なく、ステロイド剤の長期投与に伴う副作用の危険性を軽減できる可能性が指摘されている。また、成人のネフローゼ症候群については、前述の Imbasciati らによる報告の他、Ponticelli らによる特発性膜性腎症患者を対象にした無作為化比較試験の報告があり、MP が他剤との併用によりネフローゼ症候群の緩解を維持させたとされている。これらの海外報告は、その多くが、比較対照を置かない試験であることや、後ろ向き研究であること、他剤との併用がなされていること等から、エビデンスとしての有用性については限界があると考えられるが、別紙にまとめたとおり、総じて高い寛解率又は腎不全への低い移行率が報告されている。また、要望された本剤の効能は、米国では既に 1970 年に承認され、米国の診療ガイドラインや、国外の複数の教科書にも標準的な治療法の一つとして記載されている。これらのことから、要望内容に係る外国人におけるエビデンスは、臨床試験から得られているエビデンスは十分とは言えないが、これまでに蓄積された使用経験等も含めて総合的に判断する場合、確立していると考えられる。

本邦においては、別紙に記載したとおり、Hamasaki らによる本剤の小児ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する前向き臨床試験等の結果が報告され、高い寛解率を示したとされている。これらの臨床試験は比較対照を置かない試験であることや、他剤との併用がなされていること、成人を対象とした臨床試験の報告がないこと等から、要望内容に係る有効性のエビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、国内のその他の症例報告でも小児・成人の多くの症例で有効性が認められたと報告されていることや、国内の教科書、診療ガイドライン等に標準的治療法として記載されていること、本剤の作用について、民族差・人種差を示す報告は見当たらないこと、水溶性 MP 注射剤の類薬（スレプタン酸メチルプレドニゾロン）を用いた日本人の成人原発性ネフローゼ症候群に対する臨床試験で有効性が報告されていることを踏まえて総合的に判断すると、本剤は、小児・成人を問わず日本人でのネフローゼ症候群に対しても一定の有効性を期待できる薬剤であると考えられる。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスに関して、5. (1) で示している海外での臨床試験等の報告のうち、Imbasciati らによる報告では、MP パルス療法を施行した群において、クッシング様顔貌、多毛症、胃痛、軽度感染症等の副作用が生じたが、副作用の発生は対照群よりも有意に少なかったとされている。また、その他の 4 報においても安全性に

関する情報の記載があり、MP パルス療法を施行している間、一部の患者において、気分動揺、白内障、悪心・嘔吐、高血圧、腹膜炎、蜂巣炎、帯状疱疹、扁桃炎が生じたが、いずれも MP の投与終了に伴って解消したり、適切な薬剤による治療で対応が可能であって、総じて重大な問題は生じなかったと報告されている。また、Waldo らの報告では、1 例の患者でホジキン病が生じたが、抗悪性腫瘍剤による治療で、36 ヶ月間再発せず腎機能も正常で保たれていると報告されている。前述のとおり、これらの臨床試験等の報告は、その多くが比較対照を置かない試験であるなど、エビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、要望された本剤の効能は、米国では既に 1970 年に承認され、米国の診療ガイドラインや、国外の複数の教科書にも標準的な治療法の一つとして記載されていること、ホジキン病を除いて報告されている副作用は本剤の既知の副作用であることを踏まえると、副作用の発現に留意しながら、本剤を適切な用法・用量で用いる場合には、要望内容に係る外国人における安全性のエビデンスは確立していると考えられた。

本邦においては、5. (1) で示している国内の臨床試験の報告のそれぞれにおいて、安全性に関する記載が認められた。Hamasaki らの報告では、併用薬（シクロスポリン）によると考えられる有害事象（腎毒性）を除き、重度の有害事象として、一部の患者で感染症（腹膜炎、敗血症）、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)が生じ、その内、感染症については、抗生物質等による治療で速やかに回復し、PRES については、併用薬（シクロスポリン）の中止と降圧剤の投与等で完全に回復したとされている。Mori らの報告では、有害事象として腹膜炎と一過性の脈拍数減少が各 1 例の患者で生じたとされている。長谷川らの報告では、重度の副作用は認められなかったとされている。また、国内のその他の症例報告においては、小児の 1 例において心房細動が認められたが治療なしで回復したこと、成人において免疫抑制により重篤な感染症を生じ死亡したこと、本剤のパルス療法を含む大量のステロイド等の投与を受けた患者が敗血症と呼吸困難を生じて死亡したこと、心室性不整脈及び心室性頻脈や血栓症、舌部の非ホジキン性リンパ腫を生じたことが報告されているが、これらは、非ホジキン性リンパ腫を除き、いずれも本剤の既知の副作用であった。非ホジキン性リンパ腫については、治療により消失し再発も認められていないと報告されている。さらに、6. (2) で示しているとおり、ネフローゼ症候群に対する本剤のパルス療法が施行されたと考えられる症例の副作用情報の検索結果は、本剤投与時に見られる既知の副作用と大きな違いは認められなかったとされている。

前述のとおり、これらの国内の臨床試験等の報告は、比較対照を置かない試験であるなど、エビデンスとしての有用性には限界があると考えられるが、本剤に関する既知の副作用を除き、日本人において本剤をネフローゼ症候群に用いた場合の重大な安全性上の問題は認められないと考えられた。また、本剤に関する安全性について、民族差・人種差を示唆する報告は見当たらないことと、海外における本剤の安全性に関するエビデンスで未知の副作用が生じるおそれが示されていないことから、上記の判断は妥当であると考えられた。

以上を踏まえて、本邦において本剤をネフローゼ症候群に適切な用法・用量及び使用上の注意等に基づき用いる場合には、海外と同様に安全性は許容可能と考えられた。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記の(1)及び(2)における検討結果を踏まえて、本剤のネフローゼ症候群に対する効能の追加については、医学薬学上公知であると判断された。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

要望では、本剤の効能・効果について、「通常のプレドニゾロン使用(2mg/kg)で効果がないうネフローゼ症候群」となっているが、要望内容に係る米国の効能・効果は、「ネフローゼ症候群」となっていることや、ステロイド抵抗性ではないネフローゼ症候群に使用された事例もあることを踏まえて、本邦において公知として考えられる効能・効果の範囲の検討を行った。

7.(1)及び(2)において検討したとおり、小児・成人のネフローゼ症候群に関して、本剤によるパルス療法の安全性・有効性は示されていると考えられるため、他剤における記載も参考に、本剤の効能・効果を「ネフローゼ症候群」とすることが適当であると考えられた。

しかしながら、5.(1)で示しているとおり、これまで実施された臨床試験のほとんどがプレドニゾロン投与に抵抗性のネフローゼ症候群の患者を対象としており、また、5.(3)及び(4)の国内外における教科書、海外のガイドライン、国内のガイドラインにおいても、経口ステロイド剤に抵抗性のネフローゼ症候群に対する標準的治療の一つとしてあげられていること、また、パルス療法が、通常、経口の副腎皮質ホルモン剤では治療効果が認められない場合に、水溶性の副腎皮質ホルモン注射剤による大量投与により症状の改善を図るものとして位置づけられていることを踏まえて、また、本剤の濫用による副作用の発生を防止する目的で、本邦における効能・効果に関連する使用上の注意において、プレドニゾロン等の経口副腎皮質ホルモン剤では治療効果が認められないネフローゼ症候群に限定することが適当であると考えられた。

なお、事前に治療効果が検討されるべき経口副腎皮質ホルモン剤の種類や、その用量は、通常、患者の状態に応じて判断されるべきものであるため、特に限定を行わないこととし、かつ文言は医薬品添付文書の用例を用いて調整して、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

<効能・効果> (追加) (案)

[ソル・メドロール静注用 40mg、125mg、500mg、1000mg]

○ネフローゼ症候群

<効能・効果に関連する使用上の注意> (追加) (案)

○ネフローゼ症候群

1.原則として、経口副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾロン等）による適切な治療を行っても効果が不十分な場合に、本剤の投与を行うこと。

（２）用法・用量について

要望では、本剤の用法・用量について、小児・成人を問わず、30mg/kg/日（最大量 1g）とされており、これを踏まえて、本邦において公知と考えられる用法・用量を小児・成人に分けて検討を行った。

小児の用量については、国内で行われた 3 つの臨床研究においていずれも用量を 30mg/kg/日に設定していること、小児ネフローゼ症候群の治療に関する国内のガイドライン及び教科書、海外の教科書でいずれも 30mg/kg/日は記載のある用量であることから、この用量を通常量とすることが適当であると考えられた。また、通常の日最大量については、国内の教科書・ガイドラインで 1g と設定され、国内臨床研究の一部でも同様に設定されていることから、臨床実態を踏まえて、これを採用することが適当であると考えられた。

成人の用量については、国内のガイドラインでは用量の記載は無かったが、国内の教科書でいずれも 500～1,000mg/日とされていること、国内の臨床報告での用量のほとんどがこの範囲であることから、これを採用することが適当であると考えられた。

次に、本剤の投与回数及び投与スケジュールについては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に設定すべきものと考えられたので、用法・用量に関連する使用上の注意においてその旨を規定することが適当であると考えられた。

以上を踏まえて、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は下記のとおりとすることが適当であると考えられた。

<用法・用量>（追加）（案）

○ネフローゼ症候群

1. 通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 500～1000mg を緩徐に静注又は点滴静注する。
2. 通常、小児にはメチルプレドニゾロンとして 1 日 30mg/kg（最大 1g）を緩徐に静注又は点滴静注する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（追加）（案）

○ネフローゼ症候群

本剤を投与する際は、本剤の投与回数や投与スケジュールについて、国内外のガイドライン（注）等の最新の情報を参考に行うこと。

（注）主要文献：「小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版」（平成 17 年

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

我が国においては適応外使用ではあるが、既に臨床での使用実態が報告されていること、開発予定企業の安全性部門に集積された本剤の副作用情報等から未知の副作用等の発生等のおそれは少ないと考えられること等から、使用実態調査等の実施は不要と考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

(3) その他、製造販売後における留意点について

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1) 2.ステロイドパルス療法・間欠療法、実地医家のためのステロイドの上手な使い方、編 川合眞一、永井書店(2004)、第1版; pp. 239-50.
- 2) Part 12 腎・泌尿器疾患 277 糸球体疾患 ネフローゼ症候群. In: アンソニー S. ファウチ、他編. ハリソン内科学. 第3版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009: 1853-7.

- 3) Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J* 1985; 29: 1305-8.
- 4) 日本小児腎臓病学会学術委員会小委員会小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会（委員長：吉川徳茂（和歌山県立医科大学小児科）、副委員長：本田雅敬（都立八王子小児病院：現 東京都立小児総合医療センター））. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版. *日児誌* 2005; 109(8):1066-75.
- 5) Bolton WK, Couser WG. Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Med* 1979; 66: 495-502.
- 6) 酒井 糾、河西 紀昭、沼尻 志信、他. 腎疾患に対するメチールプレドニゾロン大量静注療法（Pulse-therapy）の効果. *医学のあゆみ* 1976; 98 (12): 791-6.
- 7) 市川 陽一、川越 光博、斉藤 栄造、他. ステロイド療法の実際ーパルス療法と少量長期療法ー. *臨床免疫* 1977; 9: 596-603.
- 8) 飯田 喜俊、岩崎 悦子、島津公隆、他. ネフローゼ症候群および急速進行性糸球体腎炎に対する Pulse 療法. *循環器科* 1980; 7(6): 489-500.
- 9) 米国添付文書
- 10) Sozeri B, Mir S, Mutlubas F, et al. The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(1): 87-92.
- 11) Kirpekar R, Yorgin PD, Tune BM, et al. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6):1143-52.
- 12) Yorgin PD, Karasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 245-50.
- 13) Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 397-400.
- 14) Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, et al. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-7.
- 15) Bahat E, Akkaya BK, Akman S, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *J Nephrol* 2007; 20: 234-45.
- 16) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Hattori S, et al. Cyclosporine and steroid therapy in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 2177-85.
- 17) Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1232-6.

- 18) 長谷川 理、中原 千恵子、青才 文江、他. RPGN に対するメチルプレドニゾロン大量療法の検討. 基礎と臨床 1980; 14 (1) : 82-8.
- 19) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320(1):8-13.
- 20) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1992; 327(9): 599-603.
- 21) Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995; 48: 1600-4.
- 22) 東條 静夫、本田 西男、成田 光陽、他. スレプタン酸メチルプレドニゾロン (U-67,590A) の成人原発性ネフローゼ症候群に対する臨床評価 (後期第二相臨床試験) . 腎と透析 1994; 36 (4): 647-60.
- 23) Oto J, Suga K, Matsuura S, et al. Low-density lipoprotein apheresis in a pediatric patient with refractory nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis. J Anesth 2009; 23: 284-7.
- 24) Imaizumi T, Kawasaki Y, Matsuura H, et al. Efficacy of steroid pulse, plasmapheresis, and mizoribine in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 2007; 22: 1215-8.
- 25) Suyama K, Kawasaki Y, Suzuki H. Girl with garland-pattern poststreptococcal acute glomerulonephritis presenting with renal failure and nephrotic syndrome. Pediatr Int 2007; 49: 115-7.
- 26) Kawasaki Y, Suzuki J, Takahashi A, et al. Mizoribine oral pulse therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 96-8.
- 27) Tsugawa K, Tanaka H, Nakahata T, et al. Effective therapy of a child case of refractory nephrotic syndrome with tacrolimus. Tohoku J Exp Med 2004; 204: 237-41.
- 28) 伊部 正明、栗山 智之、森 雅亮、他. 小児ループス腎炎における疾患活動性および治療効果の指標としての C3、CH50 の有用性について. リウマチ 1994; 34 (4): 715-24.
- 29) Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Nephrol 1988; 2: 29-31.
- 30) 美濃和 茂、田辺 穰、都筑 一夫、他. 小児特発性ネフローゼ症候群に対するパルス療法—初発例の遠隔成績—. 日腎会誌 1986; 28 (1): 61-6.
- 31) 香坂 隆夫、小林 登、鈴木 洋、他. 抗凝固—pulse therapy の試み —ネフローゼ症候群を呈した慢性腎炎 12 症例についての検討—. 日腎会誌 1980; 22 (8):

1095-111.

- 32) Uramatsu T, Furusu A, Nishino T, et al. Membranous nephropathy complicating nasopharyngeal carcinoma. *Internal Medicine* 2010; 49: 585-8.
- 33) 難波 倫子、山本 毅士、松田 潤、他. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈しシクロホスファミドパルス療法が著効した成人発症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 1 例. *日腎会誌* 2010; 52 (1): 66-72.
- 34) Nagayama Y, Morita H, Kawashima E, et al. Light microscopic features of membranous nephropathy with unusual changes of the podocytes and glomerular basement membrane in a patient with sudden onset of nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (5): 962-6.
- 35) 福家 吉伸、池田 和也、清水 千枝、他. ネフローゼ症候群に慢性ループス腹膜炎を合併し多量の難治性腹水を呈した 1 例. *日腎会誌* 2009; 51 (8): 1067-74.
- 36) 目黒 大志、秋元 哲、中澤 英子、他. IgA-λ型 M 蛋白血症を伴いネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の 1 例. *日腎会誌* 2009; 51 (2): 145-9.
- 37) Tsubouchi Y, Fukuda W, Kawahito Y, et al. A case of lupus nephritis improved after appropriately adjusting the dosage of mizoribine. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 91-5.
- 38) Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, et al. Membraneous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Internal Medicine* 2007; 46: 191-4.
- 39) Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Internal Medicine* 2004 Aug; 43(8): 668-73.
- 40) 松本 博、岡田 知也、長岡 由女、他. 膜型ループス腎炎に対するシクロスポリンを含む 4 薬併用療法. *日腎会誌* 2003; 45 (7): 689-94.
- 41) Kaneko Y, Kamijyo Y, Kobayashi N, et al. Younger onset myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody- (MPO-ANCA) related glomerulonephritis accompanied with nephrotic syndrome. *Clinical Nephrology* 2003; 60 (4): 275-8.
- 42) Kikuchi Y, Imakiire T, Hyodo T, et al. Minimal change nephrotic syndrome, lymphadenopathy and hyperimmunoglobulinemia after immunization with a pneumococcal vaccine. *Clinical Nephrology* 2002; 58(1): 68-72.
- 43) 長井 チエ子、横田 昌、木戸 美之、他. 巣状糸球体硬化症の Collapsing Variant と考えられたネフローゼ症候群の 1 例. *日腎会誌* 2000; 42 (2): 47-52.
- 44) 吉本 敬一、和田 隆志、岩田 恭宜、他. 20 年後に再発し、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン併用療法が著効した高齢者微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例. *日腎会誌* 2000; 42 (8): 640-3.
- 45) Kakizawa T, Ichikawa K, Yamauchi K, et al. A typical Wegener's granulomatosis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies, ophthalmologic manifestations, and slowly progressive renal failure without respiratory tract

- involvement. *Internal Medicine* 1999 Aug; 38(8): 679-82.
- 46) Harada Y, Ido N, Okada T, et al. Nephrotic syndrome caused by protein thrombi in glomerulocapillary lumen in Waldenström's macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, 2000, 110: 880-3.
- 47) 高橋 恵子、井上 嘉彦、松田 治、他. 胸腺腫摘出後の免疫抑制療法中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の1例. *日腎会誌* 2000; 42 (5): 394-8.
- 48) Kusuda A, Migita K, Tsuboi M, et al. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. *Internal Medicine* 1999 Apr; 38(4): 376-9.
- 49) Kobayashi S, Warabi H, Hashimoto H. Hypopituitarism with empty sella after steroid pulse therapy. *The Journal of Rheumatology* 1997; 24: 236-8.
- 50) 鈴木 道彦、有村 義宏、蓑島 忍、他. MPO-ANCA 関連腎炎を呈した Cogan 症候群の一例. *日腎会誌* 1996; 38 (9): 423-7.
- 51) 安川 香菜、河野 通史、大本 晃裕、他. 妊娠中に発症しネフローゼ症候群を呈した紫斑病性腎炎の1例. *日本臨床免疫学会会誌* 1996; 19 (5): 505-11.
- 52) 松本 博、柴崎 敏昭、大野 岩男、他. シクロスポリン単独投与により抗蛋白尿効果を認めた膜性増殖性糸球体腎炎の一例. *日腎会誌* 1995; 37 (4): 258-62.
- 53) Komatsuda A, Wakui H, Yasuda T, et al. Successful delivery in a pregnant woman with crescentic IgA nephropathy. *Internal Medicine* 1994; 33 (11): 723-6.
- 54) Muso E, Yashiro M, Matsushima M, et al. Does LDL-apheresis in steroid-resistant nephrotic syndrome affect prognosis? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 257-64.
- 55) 藤田 由美子、湯淺 繁一、由良 高文、他. 急性腎不全を呈した高齢者 SLE の1例. *日腎会誌* 1993; 35 (10): 1201-4.
- 56) 古田 隆史、田熊 淑男、堀田 修、他. メサングウム増殖腎炎を合併し、ステロイドパルス療法が著効した拡張型心筋症の一例. *日腎会誌* 1992; 34 (6): 725-9.
- 57) Sakemi T, Yamaguchi M, Fujimi S, et al. Effects of the methylprednisolone pulse therapy on renal function. *Am J Nephrol* 1991; 11: 48-53.
- 58) Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, et al. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 1990; 10: 231-6.
- 59) 石本 二見男、柴崎 敏昭、中野 光庸、他. ステロイドパルス療法. *日本臨床* 1981; 39 (4): 1833-40.
- 60) Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE, et al. editors. Nephrotic syndrome: Idiopathic Nephrotic syndrome. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007: 2193.
- 61) Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome: Steroid-resistant nephrotic syndrome. In:

- Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editors. Clinical pediatric nephrology. 2nd ed. London: Informa healthcare; 2006: 174.
- 62) Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: Pulse Methylprednisolone. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 565.
- 63) 池住 洋平. 小児のネフローゼ症候群. In: 山口 徹、北原 光夫、福井 次矢、他編. 今日の治療指針 2010 年版. Volume 52. 東京: 医学書院; 2010: 1130-2.
- 64) 遠藤 正之. ネフローゼ症候群 (ステロイド依存性、抵抗性、難治性を含む). In: 山口 徹、北原 光夫、福井 次矢、他編. 今日の治療指針 2010 年版. Volume 52. 東京: 医学書院; 2010: 490-2.
- 65) 藤乗 嗣泰. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群. In: 小川 聡、藤田 敏郎 編. 内科学書 Vol. 3 循環器疾患 腎・尿路疾患. 改訂第 7 版. 東京: 中山書店; 2009: 432-41.
- 66) Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National kidney foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 2000; 105: 1242-9.
- 67) Tune BM, Lieberman E, Mendoza SA. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: a treatable disease. Pediatr Nephrol 1996; 10: 772-8.
- 68) 湯澤 由紀夫. 特集 ネフローゼ症候群：診断と治療の進歩 II. 一次性ネフローゼ症候群の病態・診断・治療 2. 巣状糸球体硬化症. 日本内科学会雑誌 2009; 98 (5): 1016-22.
- 69) 堺 秀人, 黒川 清, 斉藤 喬雄, 他. 難治性ネフローゼ症候群 (成人例) の診療指針 -平成 13 年までの調査研究より. 日腎会誌 2002; 44 (8): 751-61.
- 70) 矢田 菜穂子, 本田 雅敬, 大友 義之, 他. 特発性小児ネフローゼ症候群に対するシクロホスファミドとコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの適応外使用実態調査. 日本小児科学会雑誌 2005, 109 (6); 775-9.

(別紙)

著者、発表年、疾患名	平均観察期間	寛解率	腎不全への移行率	備考
小児				
Sozeri B, 2010 (FSGS)	8.6±3.3 年	59% (20/34)	21% (7/34)	・ MP の投与は 34 例中 29 例
Kirpekar R, 2002 (MC、MP、FSGS)	6.8±4.8 年	64% (27/42)	-	
Yorgin PD, 2001 (NS)	(注)	82% (9/11)	-	・ 効果判定は、MP 投与 終了時
Waldo FB, 1998 (FSGS)	約 2 年	80% (8/10)	10% (1/10)	
Mendoza SA, 1990 (FSGS)	約 3.8 年	-	4.3% (1/23)	
Bahat E, 2007 (MPGN)	約 5.7 年	-	9.1% (1/11)	・ MP 群
		-	50% (4/8)	・ 経口ステロイド療法群
Hamasaki Y, 2009 (FSGS)	2 年 (注)	86% (6/7)	0% (0/7)	・ 寛解の判定時期は 1 年
Mori K, 2004 (MC・FSGS)	2 年	40% (4/10)	-	
長谷川, 1980 (RPGN)	記載無し	43% (3/7)	57% (4/7)	
成人				
Ponticelli C, 1989 (membranous nephropathy)	5 年	73% (22/30)	-	・ MP+chlorambucil 群
		40% (10/25)	-	・ 補助療法群
Ponticelli C, 1995 (membranous nephropathy)	10 年	88%	-	・ MP+chlorambucil 群
		47%	-	・ 補助療法群
Ponticelli C, 1992 (membranous nephropathy)	3 年	66%	-	・ MP+chlorambucil 群
		40%	-	・ MP 群
小児+成人				
Imbasciati E, 1985 (MC)	約 0.15 年 (8 週)	89% (39/44)	-	・ MP 群
		98% (44/45)	-	・ 対照群