教育講演

16. 難治性ネフローゼ症候群の実際と治療

横山 仁

Key words : ネフローゼ症候群, 高齢者, 免疫抑制療法

はじめに

ネフローゼ症候群は、糸球体由来のアルブミンを主体とする大量の蛋白尿により低アルブミン血症、浮腫を生じるとともに、コレステロールの産生増加・分解低下により脂質異常症を合併する疾患群である。また、T・Bリンパ球機能障害や低ガンマグロブリン血症による易感染性を示す。原疾患により、一次性（微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis : FSGS）、膜性腎症（membranous nephropathy : MN）、膜性増殖性腎炎など）と二次性に分けられ、二次性の主なものは、糖尿病性腎症、ループス腎炎（lupus nephritis : LN）（若年女性）、AL-アミロイド腎（高齢者）である。中でも、難治性ネフローゼ症候群は、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定義される。本稿では、かかる難治性ネフローゼ症候群の診断および治療における最近の話題について、一次性疾患を中心に解説する。

1. ネフローゼ症候群の診断と治療反応の定義

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 難治性ネフローゼ症候群分科会において、新たに作成された成人ネフローゼ症候群の診断基準¹⁾では、

(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）とされ、(1)、(2)の両所見を認めることが診断の必須条件である。また、尿沈渣所見における卵円形脂肪体は、本症候群の診断の参考となるとされており、日常診療において有用である。

また、治療効果判定基準として、治療開始後1カ月、6カ月の尿蛋白定量で判定を行い、完全

金沢医科大学腎臓内科学

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 16. Diagnosis and treatment of nephrotic syndrome in Japan.

Hitoshi Yokoyama : Department of Nephrology, School of Medicine, Kanazawa Medical University, Japan.

本講演は、平成26年4月13日（日）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図 1. 日本人におけるネフローゼ症候群：基礎疾患・組織型別登録数 (J-RBR 2007-2010; 1,203 例) (文献 2 より引用)

寛解：尿蛋白<0.3 g/日, 不完全寛解I型：0.3 g/日≤尿蛋白<1.0 g/日, 不完全寛解II型：1.0 g/日≤尿蛋白<3.5 g/日, 無効：尿蛋白≥3.5 g/日とする。

なお、免疫抑制薬の使用を考慮すると、本症の治療反応による分類は重要であり、以下の5型が定義されている。

①ステロイド抵抗性：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。

②難治性：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。

③ステロイド依存性：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。

④頻回再発型：6カ月間に2回以上再発する場合とする。

⑤長期治療依存型：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。

2. 成人とくに難治性ネフローゼ症候群の疫学：高齢化する本症の特徴

日本腎臓学会の腎生検登録レジストリー (J-RBR: Japan Renal Biopsy Registry) に2007年より2010年までに登録された症例を、先に示した2011年改訂の定義¹⁾で抽出すると、IgA腎症を含む一次性が63.0%であり、微小変化型と膜性腎症を主体としていた。さらにその登録年齢層において、60～70歳代にピークが見られた²⁾ (図1, 2)。

さらに、20歳以上の成人10,218例を対象に高齢者 (65歳以上) と非高齢成人 (65歳未満) を比較検討した成績をみると、高齢者は2,802例 (27.4%) であり、臨床診断において、非高齢成人に比してネフローゼ症候群 (36.3%) の比率が高かった。さらに、超 (後期) 高齢者例の50.7%でネフローゼ症候群を理由に腎生検が実施されていた。また、高齢者はネフローゼ症候群2,753例中1,160例 (42.1%) を占めており、高齢者は人口比率よりも高い頻度でネフローゼ症候群、特に難治性ネフローゼ症候群が発症していると

図2. 日本人における1次性ネフローゼ症候群の組織型別・年齢層別登録数 (J-RBR 2007-2010; 1,203例) (文献2より引用)

推測された³⁾。さらに、高齢者ネフローゼ症候群においても、IgA腎症を含む一次性が61.2%であり、次いで糖尿病性腎症 (10.9%)、アミロイド腎 (4.5%) であった。特に高齢者では、膜性腎症 (高齢者 365 例, 31.5%; 超 (後期) 高齢者 45 例, 28.1%) が最も頻度が高く、次いで微小変化型ネフローゼ症候群 (146 例, 12.6%; 19 例, 11.9%), 糖尿病性腎症 (115 例, 9.9%; 10 例, 6.3%), アミロイド腎 (88 例, 7.6%; 19 例, 11.9%), 巣状分節性糸球体硬化症 (68 例, 5.9%; 12 例, 7.5%) と難治性ネフローゼ症候群の比率が高かった (表)。65 歳未満の成人と比較すると、難治性疾患である膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎 I・III 型とアミロイド腎が高齢者において高頻度である。一方、微小変化型ネフローゼ症候群の頻度は低いが、ステロイド治療の適応を考えるうえで重要な診断である。なお、年齢層が進むにつれて膜性腎症とアミロイド腎が増加することは、これまでの我が国の報告とも一致している⁴⁾。

3. ネフローゼ症候群の病因における最近の話題：膜性腎症および巣状分節性糸球体硬化症

膜性腎症は、糸球体糸球体基底膜上皮への免疫複合体沈着と補体の活性化により惹起される疾患であり、この成因として悪性腫瘍、薬物、膠原病、感染症などに伴って約 10~20% に生じる二次性では、B型肝炎ウイルスのHBs抗原などの感染症関連抗原やCEAなどの癌関連抗原、糸球体糸球体上皮細胞 (podocyte) に発現する内因性抗原として中性エンドペプチダーゼが知られていた⁵⁾。最近、一次性の約 70% の症例で同じく糸球体糸球体上皮細胞に存在する膜型ホスホリパーゼ A₂ 受容体 (phospholipase A₂ receptor: PLA₂R) に対する抗体が陽性であることが注目された⁶⁾。日本人においても、一次性膜性腎症の約 50% で血清中に抗PLA₂R抗体が認められるとともに、糸球体糸球体におけるPLA₂R染色陽性を加えると約 70% に陽性との結果が得られた。一方、巣状分節性糸球体硬化症において、腎移植

表. 日本人における成人ネフローゼ症候群 2,751 例における原因疾患（高齢者との比較）

	高齢者群（65 歳以上）		対照群（20～64 歳）		
	n：	%	n：	%	
一次性疾患	718	61.9	965	60.7	
膜性腎症	365	31.5	284	17.9	p<0.001*
微小変化型ネフローゼ症候群	146	12.6	403	25.3	p<0.001*
巣状分節性糸球体硬化症	68	5.9	110	6.9	NS
膜性増殖性糸球体腎炎（I/Ⅲ型）	51	4.4	28	1.8	p<0.001*
非IgAメサンギウム増殖性糸球体腎炎	17	1.5	12	0.8	NS
半月体形成性糸球体腎炎	10	0.9	5	0.3	NS
管内増殖性糸球体腎炎	8	0.7	9	0.6	NS
硬化性糸球体腎炎	1	0.1	2	0.1	NS
IgA腎症（IgAN）	48	4.1	106	6.7	p=0.006*
その他	4	0.3	6	0.4	NS
二次性疾患	442	38.1	626	39.3	
糖尿病性腎症	115	9.9	184	11.6	NS
アミロイド腎	88	7.6	37	2.3	p<0.001*
ループス腎炎	18	1.6	160	10.1	p<0.001*
感染症関連腎炎	17	1.5	21	1.3	NS
腎硬化症	17	1.5	9	0.6	p=0.016*
紫斑病性腎炎	16	1.4	21	1.3	NS
MPO-ANCA関連腎炎	19	1.6	14	0.9	NS
PR3-ANCA関連腎炎	1	0.1	1	0.1	NS
抗糸球体基底膜抗体型腎炎	0	0.0	3	0.2	NS
Alport症候群	1	0.1	6	0.4	NS
微小血栓性腎症	1	0.1	3	0.2	NS
その他	149	12.8	167	10.5	NS
合計	1,160		1,591		

*：高齢者vs. 対照群；NS, not significant

後の再発例を中心に可溶性ウロキナーゼ受容体の関与が注目され、日本人における検討が進められた結果、必ずしも疾患特異性があるものではなかった⁷⁾。

4. ネフローゼ症候群の治療指針と予後

ネフローゼの治療は、症候である浮腫および脂質異常症と合併症である血栓症などに対する対症（補助）療法と、糸球体疾患に対する根本的な治療に分けられる。補助療法は共通するが、根本的治療として二次性疾患では基礎にある疾患の治療が主となる。一次性疾患に対しては、いずれの病型も副腎皮質ステロイド・免疫抑制

薬による治療が主である。成人ネフローゼ症候群の約半数を占める膜性腎症ならびに巣状分節性糸球体硬化症においては、不完全寛解I型に達した症例では、そうでない症例と比較して、明らかに予後が良好であることが報告されており、不完全寛解I型以上の改善を目標として初期治療を十分に行うことが重要である^{1,8)}。

1) 補助療法

(1) 生活管理

糖尿病や肥満がなければ、微小変化型以外には、0.8 g/kg体重の蛋白制限と 35 kcal/kg体重のエネルギー摂取とする。微小変化型については、厳格な制限は不要であるが、1.0～1.1 g/kg体重の蛋白制限と 35 kcal/kg体重のエネルギー摂取を推

奨する。十分なエネルギー摂取は蛋白異化を抑制する意味で大変重要である。

(2) 浮腫の治療

病態に応じて塩分6 g/日までの制限とする。なお、水分制限については、十分な塩分制限下では本来厳密な水分制限は不要であるが、利尿薬使用下で低Na血症となる場合は制限が必要である。浮腫を増悪させないための水分制限は、食事中的水分を含む総水分量として前日尿量+500 ml(不感蒸泄量—代謝水)を目安とし、日々の体重測定により調整する。薬物治療として、ループ利尿薬が最も有効である。なお、遠位尿細管によるNaエスケープ現象を予防する意味で少量のサイアザイド系利尿薬を併用する。また、低K血症の予防と腎保護作用、蛋白尿低下作用を目的にK保持性利尿薬(アルドステロン拮抗薬)を使用する。

(3) 脂質異常症

ネフローゼ症候群では、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪が上昇しており、これらの原因にはHMG-CoA還元酵素の合成亢進が関係している。また、apoB-100の合成も亢進している。一方、レシチン・コレステロール・アシルトランスフェラーゼ(lecithin-cholesterol-acyltransferase:LCAT)が尿中に排泄され、遊離コレステロールのエステル化が低下しており、HDLの代謝異常が起これ、HDL-3がHDL-2に比して増加している。リポ蛋白リパーゼの活性低下も見られ、カイロミクロンやVLDLが上昇している。かかる脂質異常症に対して長期にネフローゼ状態が持続する場合、HMG-CoA還元酵素阻害薬やエゼチミブ(ezetimibe)の投与を考慮する。

(4) 凝固能亢進と予防

ネフローゼ症候群では、肝臓での凝固因子の産生が亢進している。また、アンチトロンビンIIIの尿中への喪失があるため、トロンビン作用が亢進しており、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2.0 g/dl未満になれば、さらに血栓形成のリスクが高

まる。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必要がある。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。

(5) 易感染性

ネフローゼ症候群では免疫グロブリンや補成分の低下が見られるため、液性免疫低下が潜在的に存在する。T細胞系の免疫抑制などによる細胞性免疫低下も見られ、さらに易感染性が助長され、ネフローゼ症候群自体が感染症発症のリスク因子となることが知られている。1日20 mg以上のプレドニゾロン(PSL)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(pneumocystis pneumonia:PCP)に対する予防的投薬を考慮するとともに、肺炎球菌ワクチンの接種も推奨される。なお、液性免疫低下による感染症対策として、IgG 600 mg/dl未満の患者に10~15 gのγグロブリンを4週ごとに静注することにより、感染症のリスクが低下する⁹⁾。

2) 副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬治療

一次性ネフローゼ症候群の主な病型である微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症を中心に、平成22年度進行性腎障害に関する調査研究班が作成した治療アルゴリズムに基づき述べる。

(1) 微小変化型ネフローゼ症候群

一般的に、本症は成人であってもステロイドにより4週間以内に寛解するが、急激な減量により再発することがあり、1年6カ月から3年をかけて慎重に減量する。初期治療はプレドニゾロン0.8~1 mg/kg/日(最大60 mg)で開始し、寛解後1~2週間持続する。完全寛解後は2~4週ごとに5~10 mg/日ずつ漸減する。5~10 mgに達したら再発を来さない最小量で1~2年程度維持し、漸減中止する。4週後に完全寛解に至

図 3. 膜性腎症の治療アルゴリズム (文献 1 より引用)

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。再発時には、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に対して免疫抑制薬（シクロスポリン (cyclosporin) 1.5～3.0 mg/kg/日など）を追加投与する。

(2) 巣状分節性糸球体硬化症

二次性巣状分節性糸球体硬化症では、原疾患の治療を優先する。一次性巣状分節性糸球体硬化症において、初期治療はプレドニゾロン 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。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、ステロイド

パルス療法（メチルプレドニゾロン 500 mg～1 g/日・3日間 1 クールを 3 クールまで）や免疫抑制療法として、シクロスポリン 2.0～3.0 mg/kg/日などの併用を考慮する。一次性巣状分節性糸球体硬化症の約半数がステロイド抵抗性であるが、シクロスポリンにより 70～90% が寛解導入されるようになった。この場合、微小変化型ネフローゼ症候群よりも高い薬物濃度(C0 100～150 ng/ml)が必要である。補助療法として、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。

(3) 膜性腎症 (図 3)

二次性の場合、原疾患の治療を行う。一次性の初期治療として、プレドニゾロン 0.6～0.8 mg/kg/日相当を投与する。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型に至らない場合はステロイド抵抗性として免疫抑制

図 4. 高齢者日本人における一次性ネフローゼ症候群の累積寛解率 (不完全寛解 I 型)

微小変化型ネフローゼ症候群, 巣状分節性糸球体硬化症と膜性腎症の比較 (中央値: 18 日, 76 日, 207 日, log-rank テスト, χ^2 乗値: 44.655, $p < 0.001$).

薬, シクロスポリン 2.0~3.0 mg/kg/日, またはミゾリビン (mizoribine: MZR) 150 mg/日, またはシクロホスファミド (cyclophosphamide: CPA) 50~100 mg/日の併用を考慮する. 補助療法として, 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受容体拮抗薬の使用を考慮する. 最近の報告では, これらの使用による自然寛解率の上昇が報告されている. 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. スタチンは脂質改善のみならず, 腎機能保護効果も期待される.

(4) 膜性増殖性糸球体腎炎

二次性疾患においては, 原疾患の治療が原則である. 特にC型肝炎ウイルスの場合, 抗ウイルス療法により尿所見が改善する. なお, H因子などの補体制御系因子異常に伴う場合は, 新鮮血症による欠損因子の補充を行うが, 非定型溶血性尿毒症性症候群を示す場合, 抗C5抗体の有効性が示されている. 一方, 一次性疾患に対しては, 一般的な治療方針としてレニン・アンジオ

テンシン系 (renin-angiotensin system: RAS) 阻害薬を中心とした降圧療法, 食事療法に加えて, ステロイド療法や免疫抑制薬, 抗血小板薬, 抗凝固薬の併用が行われているが, 成人を対象とした十分なエビデンスはない. なお, II型 (デンスデポジット病) に関してはステロイドの有効性は疑問視されているが, 補体制御の観点から抗C5抗体の有効性が期待されている.

3) ネフローゼ症候群の予後と難治例への最新の治療法

これまで述べてきた治療指針により, 日本人高齢者ネフローゼ症候群であっても, その寛解率が維持されることが明らかとなった (図 4).

一方, 膜性腎症やクリオグロブリン腎症の治療抵抗例において, ヒト型化マウス抗CD20モノクローナル抗体 (rituximab) による尿蛋白減少と血清蛋白の改善が報告された¹⁰⁾. さらに, 移植後再発あるいはステロイド抵抗性の小児難治性ネフローゼ症候群においてもその効果が認められ, 医師指導型の臨床試験が我が国で進行している.

おわりに

ネフローゼ症候群は, 腎生検による組織学的確定診断が診療方針決定のためには必要であり, 臨床診断後に速やかに腎専門医にコンサルトして診断と治療方針を決定することが肝要である.

謝辞: 腎生検レジストリー (Japan Renal Biopsy Registry 2007~: J-RBR)・腎臓病総合レジストリー (Japan Kidney Disease Registry 2009~: J-KDR) の構築ならびに登録にご協力いただいている施設ならびに先生方に厚く御礼申し上げます. また, 本稿の内容は日本腎臓学会腎疾患レジストリー腎病理診断標準化委員会・腎疾患データベース地域・中核WG (前腎病理診断標準化委員会・腎臓病総合レジストリー小委員会) および厚生労働科学研究費補助金 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」(主任研究者: 名古屋大学 松尾清一先生) の支援を受けたことを記載して深謝いたします.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：横山 仁：講演料
(ノバルティスファーマ)

文 献

- 1) 松尾清一, 他：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 ネフローゼ症候群診療指針. 日腎誌 53: 136-141, 2011.
- 2) Yokoyama H, et al: Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 16: 557-563, 2012.
- 3) Yokoyama H, et al: Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol 16: 903-920, 2012.
- 4) Omokawa A, et al: Renal biopsy in patients aged 80 years and older: a single-center experience in Japan. Clin Nephrol 77: 461-467, 2012.
- 5) Ronco P, Debiec H: Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. Semin Immunopathol 29: 445-458, 2007.
- 6) Beck LH, et al: M-Type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. N Engl J Med 361: 11-21, 2009.
- 7) Wada T, et al: A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease. Kidney Int 85: 641-648, 2014.
- 8) 堺 秀人, 他：難治性ネフローゼ症候群（成人例）の診療指針. 日腎誌 44: 751-761, 2002.
- 9) Ogi M, et al: Risk factors for infection and immunoglobulin replacement therapy in adult nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 24: 427-436, 1994.
- 10) Ruggenenti P, et al: Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 23: 1416-1425, 2012.