特 集

小児ネフローゼ症候群の特殊型**

Specific Forms of Nephrotic Syndrome in Childhood

三 村 朝 彦*¹ 吉 池 章 夫*²

TOMOHIKO MIMURA, M.D., FUMIO YOSHIIKE, M.D.,

山 田 和 夫*³

& KAZUO YAMADA, M.D.

小児期のネフローゼ症候群は、ステロイド剤に良く反応し、予後は比較的良好な疾患である。しかし中にはステロイド剤が無効なステロイド抵抗性ネフローゼもみられ、免疫抑制剤の使用が必要となる。当小児科10年間の特発性ネフローゼ症候群を含めたネフローゼ症候群について若干触れ、ステロイド剤や免疫抑制剤にまったく反応しなかった予後不良なネフローゼ症候群の特殊型の5症例について、私見を加えて検討する。

ネフローゼ症候群は、種々の原因によって発症し、臨床的に強い蛋白尿、低蛋白血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症と多くは浮腫の合併のある症候群である。診断基準には一定したものはないが、厚生省のネフローゼ症候群調査研究班の診断基準(表1)¹⁾では成人と異なり、小児については年齢によって違いがみられる。小児期には原因不明の例が95%を占め、特発性、真性、リポイドあるいは純粋ネフローゼ症候群と呼ばれている。

病型分類も多く行なわれているが一定したものはなく、小林²⁾は次のように分類している。

1) 真性(リポイド、純粋)ネフローゼ

*¹ 順天堂大学医学部講師(小児科)

(越谷市立病院小児科部長)

*² 順天堂大学医学部助手(小児科)*³ 順天堂大学医学部専攻生(小児科)Department of Pediatrics, Juntendo University,
School of Medicine.** 第195回順天堂医学会学術集会(Nov., 15. 1975)
(Dec., 23. 1975 受付)

- 2) 混合型ネフローゼ腎炎
- 3) 慢性腎炎を伴うネフローゼ症候群
- 4) 感染性、および中毒性ネフローゼ症候群
- 5) アレルギー性
- 6) 続発性ネフローゼ症候群
- 7) 遺伝性、家族性および先天性ネフローゼ症候群

このうち続発性ネフローゼ症候群は、原因疾患や薬剤など原因の明確なものであり、紅斑性狼瘡、アナフィラクトイド紫斑病、腎静脈血栓症、糖尿病、梅毒、アミロイドーシス、先天性心疾患、鎌状貧血、毒物や薬物などにより発症する。

表 1 小児ネフローゼ症候群診断基準

1. 蛋白尿
3.5g/1日または0.1g/kg/1日以上または、早朝起床第1日尿で300mg/dl以上の尿蛋白を持続する。
2. 低蛋白血症
総蛋白として; 学童および幼児 6.0g/dl 以下
乳 児 5.5g/dl 以下
アルブミンとして; 学童および幼児 3.0g/dl 以下
乳 児 2.5g/dl 以下
3. 高脂血症
血清総コレステロールとして; 学童 250mg/dl 以上
幼児 220mg/dl 以上
乳児 200mg/dl 以上
4. 浮 腫
(註) i) 蛋白尿、低蛋白血症は本症候群診断のための必須条件である。
ii) 高脂血症、浮腫は本症候群診断のための必須条件ではないが、これを認めれば、その診断はより確実となる。
iii) 蛋白尿の持続とは3~5日以上をいう。

図 1

当教室で1966年より1975年まで10年間に経験した特発性ネフローゼ症候群は87例で、その初発年齢を図1に示す。2才～6才に多く発症し、男女比は、57:30で男子に多くみられた。これらの成績は緒家の報告³⁾⁴⁾と同様であった。87例中現在までの死亡が5例であり、概してその予後は良い。治療について、当教室では、ステロイド剤をprednisolone 2mg/kgで開始し、蛋白陰性化後約3週間同量を維持し、その後漸減し、10mgないし15mgまで減量して後間歇療法を行ない離脱する方法をとって良好な成績を得ている。

症 例

ステロイド剤や免疫抑制剤の効果なく死亡したネフローゼ症候群の特殊型の5症例を報告し、考察したい。

(1) ステロイド抵抗性を示した特発性ネフローゼ症候群

症例1：吉○隆○，3才5カ月男子(図2)，同胞2人中第1子，母親の姉に急性腎炎の既往がある。患児は3才児健診で蛋白尿を指摘され某病院に入院，ネフローゼ症候群の診断にて，2カ月間ステロイド剤による治療を受けたが，蛋白尿の改

善がみられないまま退院，その後某医院にて再びステロイド剤の投与を受けたが，効果がみられないため，3才5カ月で紹介され入院した。

入院時，ステロイド剤によるCushing syndrome様症状と全身に浮腫を認めた。血清総コレステロール値は500mg/dlと高く，血清総蛋白は4.8g/dlで血清アルブミン値が1.9g/dlと低く，尿には血尿が認められず，尿蛋白は1日約8gの排泄を認め，特発性ネフローゼ症候群と診断した。

paramethasone (prednisolone 換算で2mg/kg)で治療を開始したが尿蛋白は減少せず，むしろ増加傾向を示した。2週後 cyclophosphamide を2mg/kg 併用，さらに betamethasone (prednisolone 換算で3mg/kg)と増量，Indomethacinを追加したが効果なく，ステロイド剤を減量し，azathioprineを併用したが効果なく尿毒症で死亡した。

死後の腎穿刺による光顕所見(図3)では，糸球体は部分的に硬化像がみられ，さらに一部の糸球体では硝子化像を呈した。focal sclerosing glomerulonephritisの所見であった。

考按：小児の特発性ネフローゼ症候群の大多数は，ステロイド治療で寛解するのであるが，ステ

☒ 2

ロイド剤に反応しない例があり、これをステロイド抵抗性ネフローゼ症候群という。

定義は一定したものはないが、ステロイド剤を投与して4週⁵⁶⁾ないし8週間⁷⁾反応しないものを言う。特発性ネフローゼ症候群のうちステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は2～11%^{7)・9)}と少い。

病理組織学的にみると、ステロイド抵抗性を示す例に、minimal change は少く、focal sclerosing lesion, proliferative glomerulonephritis と membranous nephropathy が多くみられる¹⁰⁾。

治療には cyclophosphamide と azathiopurine が有効な例がある. 著者らの経験では cyclophosphamide を 2mg/kg 使用する方法が副作用が少く適当量と考えている. 近年副作用として, 無精子症が問題¹¹⁾ となっており, 不用意な免疫抑制剤の使用は避けるべきである. またステロイド剤を早期に減量することによって, ステロイド抵抗性になることもあると著者ら¹²⁾ は考えている. その投与は徹底してやや長期間にする事がよいと思う.

3

(2) 乳児ネフローゼ症候群

症例 2 : 鷺○和○ 7 カ月男子(図 4), 同胞 2 人中第 2 子, 母方叔父に腎疾患がある. 入院約 10 日前より顔面の浮腫と陰嚢腫脹に気づいたが陰嚢腫脹は急速に増大し, 某医にて蛋白尿を指摘され入院した.

入院時、全身に中等度の浮腫を認め、血清総コレステロール値は 347mg/dl と高く、血清総蛋白

図 4

は 3.6g/dl でアルブミンは 1.2g/dl と著しく低く、尿に血尿は認められず、尿蛋白は 1 日量約 7g を認め、ネフローゼ症候群と診断した。

Betamethasone 0.2 mg/kg と Cyclophosphamide 1 mg/kg を使用、浮腫は消失したが家族の希望によって尿蛋白と血清総コレステロール値は改善しないまま、約 1 カ月半で退院、外来で治療

を続けた。上気道感染に伴い軽い浮腫を認めたことがある。ステロイド剤の副作用を考慮して減量を始めたが、生後 1 年 3 カ月（発症後 8 カ月）、上気道感染に伴い、浮腫が増強し再入院した。Betamethasone 0.3 mg/kg まで増量したが無効で、あらゆる利尿剤に反応なく、尿毒症で死亡した。

死後に行なった腎生検による光顕所見（図 5）では、尿細管の拡張とその中にコロイド様物質の貯溜がみられ、間質には線維芽細胞の増殖がみられた。糸球体には細胞浸潤がみられ、ほとんどが硝子化像を呈し、Bowman 嚢には強い線維性肥厚がみられた。

考按：ネフローゼ症候群が 1 才未満に発症することは稀で、Barnett³⁾ の 425 小児例中 1 例認めるにすぎない。1 才未満に発症するものは先天性ネフローゼ症候群¹³⁾あるいは乳児ネフローゼ症候群¹⁴⁾として報告されている。小林ら¹⁵⁾は 1 カ月以内発症のものを先天性とし、1 カ月以後 1 年以内

図 5

図 6

に発症するものを乳児ネフローゼ症候群とするのが良いとしている。しかし厳密な区別は困難である。本邦で1才以下のネフローゼ症候群の報告は約25例（1カ月以内発症は10例）¹⁷⁾ がみられるにすぎない。

組織学的には、早期に死亡した例には光顕的にほとんど変化を認めない例もあるが、比較的経過の長いものに変化が強く、メザンギウム細胞の増殖、基底膜の肥厚、Bowman 嚢の肥厚などがみられるが、半月体形成や硝子化のみられる例もある。

予後はまったく不良で薬剤の効果はない。しかし乳児型では寛解した例が報告されている¹⁶⁾。本症には家族性発生が多くあり、病因については、遺伝性素因、免疫異常、母体中毒などが考えられているが不明である。

(3) 紅斑性狼瘡によるネフローゼ症候群

症例3：黒○里○ 13才9カ月女子(図6)，11

才になった頃指関節背面、肘関節および膝関節伸側部に発疹が出現、除々に増強した。その後顔面に紅斑が出現し、蝶形様となった。また頭髪の脱毛と発熱が続いたため入院した。

入院時検査でLE細胞陽性、白血球3,600で血小板数 6.7×10^4 と減少し、血清ガンマグロブリンが、3.2g/dl と高値でSLEと診断した。尿には異

図 7

認めなかった。ステロイド剤の投与により臨床症状と検査所見の改善を認め約3カ月後退院した。12才8カ月より尿に蛋白が出現、その後顕微鏡的血尿も加わった。13才9カ月になり、入院約1週間より顔面に浮腫が出現したため入院した。

入院時、顔面と下腿に浮腫が軽度認められ、顔面及び関節伸側部に褐色の色素沈着が認められた。血清総コレステロール値は150mg/dlと正常で、血清総蛋白は6.6g/dlであるがアルブミンは1.6g/dlと低値で、尿には1視野多数の赤血球と、1日約3gの蛋白排泄があった。

SLE腎症と診断、Prednisolone 1.5mg/kgとCyclophosphamide 1.5mg/kgを同時に開始した。浮腫は一時消退したが、尿所見は改善されず、総コレステロール値が上昇し、ネフローゼ症候群を呈した。総コレステロール値と尿素窒素値が平行して上昇し血圧上昇と浮腫が増強し、尿毒症で死亡した。

死後の腎穿刺による光顕所見(図7)では、糸球体には細胞増殖がなく、基底膜の肥厚が著明で

半月体形成を伴った membranous nephropathyであった。

考按：小児のSLE腎障害は、全例に認められる報告¹⁸⁾¹⁹⁾があり成人より多い。SLE腎症は、1)糸球体炎型、2)糸球体腎炎型、3)ネフローゼ型、4)正常型に分類²¹⁾される。

組織学的に膜性腎症を呈する型は、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群であると言われる²²⁾。ネフローゼ型以外の症例にステロイド剤が予防効果があると言われ²³⁾、大量のステロイド剤が有効であるとも言われる²⁴⁾が多くは期待ができない。

小児のSLEの予後は成人と比べて悪く、drug induced SLEを除けば絶対的に悪く、特に腎症状の伴う例は悪い²⁰⁾。死因の多くは腎不全である。本症例は臨床的にはネフローゼ型で組織学的には膜性腎症であった。

(4) アナフィラクトイド紫斑病によるネフローゼ症候群

症例4：益○雄○ 4才6カ月男子(図8)、約2週前に全身に粟粒大の発疹が出現したがすぐ

図 8

に消退した。10日前に左母指の爪が浮いていたため切除を受けた。入院2日前より膝関節痛と下腿に点状の出血斑が出現して入院した。

入院時 ASLO 値が1,250倍と高値で、血小板数 36×10^4 と正常でその他の検査値にも異常はなかった。入院3日目より腹痛を訴え、血便もみられ、アナフィラクトイド紫斑病と診断した。ステロイド剤を投与後、腹痛と関節痛は消失した。しかしステロイド剤の減量から中止の間に血尿と蛋白尿の出現がみられ、急速に増強した。出血斑は増減をくり返し、約2カ月半続いた。入院2カ月後半より、総コレステロール値 450 mg/dl と高く、血清総蛋白 5.4 g/dl と低く、アルブミンも 2.0 g/dl と低く、血尿の加わったネフローゼ症候群となった。

Paramethasone 8 mg と、Cyclophosphamide 50mg を開始したが効果なく、Betamethasone 3mg と増量したが効果なく、減量をはじめ、Aza-thioprine を併用したが、入院6カ月後尿毒症で死亡した。

死後の腎穿刺より得た光顕所見(図9)では、糸球体はび慢性に侵され、軸索に沿って部分的な増殖がみられ、一部が Bowman 嚢と癒着がみられた。

考按：アナフィラクトイド紫斑病の腎合併は約40～60%^{25)～28)}と報告者により多少異なるが、約半数と考えられる。腎不全をきたして死亡する例は1.5～5%^{25)～27)}とされている。本教室で1963年から1973年に経験した104例中²⁸⁾、腎合併は60.6

図 9

%であり、死亡は本症例の1例のみであった。腎合併と ASLO 値あるいはステロイド治療との関係については相関がみられていない。

紫斑病性腎炎の分類を小林³⁰⁾は、1) 腎合併のないもの、2) 急性糸球体腎炎型、3) 亜急性腎炎あるいはネフローゼ型、4) 慢性腎炎型に分類している。本症例はネフローゼ型を呈し、rapidly progressive glomerulonephritis²⁹⁾に近い症例と考えている。

最近著者ら³¹⁾は集団検尿で chance proteinuria や chance hematuria の患者の中に、注意深い病歴聴取で、紫斑病性腎炎と診断したものがあり、ほとんどが慢性腎炎像を呈していた。アナフィラクトイド紫斑病は決して予後良好とはいえない。確実な診断と長期の follow up が必要である。

(5) 薬剤(trimethadione)によるネフローゼ症候群

症例：石○輝○ 3才6カ月男子(図10)。生後6カ月に 38°C の発熱を伴う大発作型のけいれんを起こした。その後無熱時にも発作を起こすようになり、phenobarbital と diphenylhydantion の投与を始めた。1才になってから大発作型に更に小発作型も加わったため、1才3カ月より tri-

図 10

methadione を加えた。2才頃より発作はさらに点頭てんかん様発作もみられるようになり、ACTH療法など試みたが効果はなく、知能障害と運動障害が目立って来た。3才6カ月、入院3日前より上気道感染にひき続き、顔面および下肢に浮腫が出現し嘔吐があり入院した。

入院時の検査で血清総コレステロール値は462 mg/dl と高く、血清総蛋白は4.6 g/dl でアルブミンは1.7 g/dl と低く、尿に1日約8 gの蛋白が認められた。軽い意識混濁があり、全身に浮腫を認めた。抗けいれん剤を中止し、ステロイド剤を使用、各種の利尿剤を試みたが効果はなく、尿素窒素の急激な上昇と共に尿毒症で死亡した。

剖検による腎組織所見(図11)は、尿細管上皮のBowman 嚢への陥入、基底の肥厚、上皮細胞の増加と分葉化がみられ、尿細管に空胞変性がみられた。

考按: trimethadione の副作用としてネフローゼ症候群が報告されているが³²⁾、実際には症例数は少く、本邦では本症例を含めて3例の報告⁸⁰⁾³⁸⁾³⁴⁾があるにすぎない。

trimethadione の中毒作用によるものとされている³²⁾³⁵⁾³⁶⁾。投与開始より4カ月ないし2年で発症し³⁷⁾、死亡率は高くNorthway³⁵⁾の集計では24例中5例(21%)で、尿毒症が死因となる。

治療にはステロイド剤、cyclophosphamide³⁵⁾、Nitrogen mustard³⁸⁾が使用されているが効果のないものが多い。早期に発見して中止すれば治癒するが、ある程度以上の重症例は比較的早期に死

亡するといわれる。

病理所見³⁹⁾としては、正常か微細変化程度のこともあるが、糸球体毛細管係蹄の虚脱、細胞浸潤、上皮細胞の腫脹と増殖、ときに基底膜の肥厚が認められる。

trimethadione を服用している者には尿の定期的検査が必要であることを強調したい。

結 語

当小児科10年間の特発性ネフローゼ症候群とその臨床について述べ、予後不良の特殊型のネフローゼ症候群の5症例を紹介し、検討を加えた。比較的稀な疾患ではあるが、著者らは常にこのような疾患のあることを念頭において診療することに心掛けている。

吉川俊夫講師の御指導に感謝する。また、御校閲の労をとられた加藤英夫教授に謝意を表する。

文 献

- 1) 北川照男, 中井恒雄, 崎山武志, 鈴木裕美, 西谷修, 平林和男: 小児ネフローゼ症候群レポート——ステロイド反応性ネフローゼの成績と予後——, 最新医学, **29**, 2211, 1974.
- 2) 小林 収: 小児腎臓病の臨床, p. 95, 医学書院, 東京, 1967.
- 3) Barnett, H. L., Forman, C. W. & Lauson, H. D.: The nephrotic syndrome in children, *Advances in Pediatrics*, **5**, 53, 1952.
- 4) Brown, R. B., Burke, E. C. & Stickler, G. B.: Studies in nephrotic syndrome, *Proc, Mayo Clin.*, **40**, 384, 1965.
- 5) Searn, M. A.: Mercaptopurine in the treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome, *New. Eng. J. Med*, **273**, 943, 1965.
- 6) Etteldorf, J. N.: Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic lipoid nephrosis, *J. Pediat*, **70**, 758, 1967.
- 7) 佐藤 仁, 斉藤明子, 星野 竜, 藤田昌宏: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の診断と治療, 小児科診療, **32**, 1558, 1959.

図11

- 8) Cameron, J.S.: Nephrotic syndrome, *Brit. Med. J.*, **4**, 350, 1970.
- 9) Pacholi, R. & Genova, R.: Results of immunodepressive treatment in the nephrotic syndrome, *Helv. Pediat. Acta*, **25**, 50, 1970.
- 10) White, R.H., Glasgow, E.F. & Mills, R.J.: Clinicopathological study of the nephrotic syndrome, *Ann. Intern. Med.*, **56**, 54, 1962.
- 11) Pennisi, A.J., Grushkin, C.M. & Liberman, E.: Gonadal function in children with nephrosis treated with cyclophosphamide, *Am. J. Dis. Child.* **129**, 315, 1975.
- 12) 三村朝彦, 小松史俊, 小松崎明子, 吉川俊夫: ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する考察, *小児科*, **12**, 1307, 1971.
- 13) Hallman, N. & Hjelt, L.: Congenital nephrotic syndrome, *J. Pediat.*, **55**, 152, 1959.
- 14) Worthen, H.G., Vernier, R.L. & Good, R.A.: *Am. J. Dis. child.*, **98**, 731, 1959.
- 15) 小林 登, 今堀和子, 若尾 朗: 新生児期にみられるネフローゼ症候群—所謂先天性ネフローゼ症候群, *小児科診療*, **24**(11), 1500, 1963.
- 16) 島田司克, 尾内善四郎, 山林弘子, 藤東淳郎, 千代博子: 乳児ネフローゼ症候群の2例, *小児科*, **8**, 753, 1967.
- 17) 内藤春子, 小林昭夫, 大部芳郎, 清水興一: 先天性ネフローゼ症候群, *小児科臨床*, **25**, 284, 1972.
- 18) Good, R.A., Venters, H., Paye, A.R. & Good T.A.: Diffuse connective tissue diseases in childhood, *J. Lancet*, **81**, 192, 1961.
- 19) Hagge, W.W., Burke, E.C. & Stickler, G.B.: Treatment of systemic lupus erythematosus complicated by nephritis in children, *Pediatrics*, **40**, 822, 1967.
- 20) Meislin, A.G. & Rothfield, N.: Systemic lupus erythematosus in childhood, Analysis of 42 cases with comparative data on 200 adult cases followed concurrently, *Pediatrics*, **42**, 37, 1968.
- 21) 藤巻茂夫: エリテマトーデスの病理学的観察, *アレルギー*, **5**, 320, 1964.
- 22) 長沢俊彦: 腎炎のすべて, p. 322, 南江堂, 東京, 1974.
- 23) 矢崎雄彦, 伊藤重光ら: 小児SLE腎症の臨床病理学的検討, *小児科*, **14**, 855, 1973.
- 24) Pollak, V.E., Pirani, C.L., Schwartz, F.D.: The natural history of the renal manifestation of systemic lupus erythematosus. *J. Lab. Clin. Med.*, **63**, 537, 1964.
- 25) Allen, D.M., Diamond, L.K. & Howell, D.A.: Anaphylactoid purpura in children, *Am. J. Dis. Child.* **99**, 833, 1960.
- 26) Falis, W.F., Ford, K.L., Asworth, C.T. & Carter, N.W.: Renal vasculitis in a nonfatal case of Henoch-Schönlein purpura, *Ann. Int. Med.*, **64**, 1276, 1966.
- 27) 足立 武: 紫斑病性腎炎に関する研究 第1編, アレルギー性紫斑病の統計的観察, *日本小児科学会雑誌*, **77**, 483, 1973.
- 28) 吉川俊夫: 血管性紫斑病性腎障害の臨床, 第9回小児腎臓病研究会, 東京, 1973.
- 29) 伊藤克己, 足立 武: Rapidly progressive glomerulonephritis の像を呈した紫斑病性腎炎の2症例, *小児科診療*, **36**, 587, 1973.
- 30) 小林 取: 小児腎臓病学下巻, p. 757, p. 597, 金原出版, 東京, 1972.
- 31) 吉川俊夫, 三村朝彦, 吉池章夫: 学童の集団検尿成績(第1報), *小児科*, **16**, 1039, 1975.
- 32) Barnett, H.L., Simons, D.J. & Wells, R.E.: Nephrotic syndrome occurring tridione therapy., *Am. J. Med.*, **4**, 760, 1948.
- 33) 加藤英夫, 三村朝彦: トリメタジオンによるネフローゼ症候群とスルファフェナゾールの抗けいれん作用の見られた各1例, *臨床薬理*, **4**, 325, 1973.
- 34) 長谷川理, 毛利元郎, ら: Trimethadione nephrosis と考えられる1症例について, 第11回日本腎臓病研究会, 新潟, 1975.
- 35) Northway, J.D., & West, C.D.: Successful therapy of trimethadione nephrosis with prednisone and cyclophosphamide, *J. Pediat.*, **71**, 259, 1967.
- 36) Heyman, W., Hackel, D.B. & Hunter, L.P.: Trimethadione nephrosis in rats, *Pediatrics*, **25**, 112, 1960.
- 37) Heyman, W.: Trimethadione (tridione) nephrosis, *Pediatrics*, **22**, 614, 1958.
- 38) Talamo, R.C. & Crawford, J.D.: Trimethadione nephrosis treated with cortisone and nitrogen mustard, *New Eng. J. Med.*, **269**, 15, 1963.
- 39) Bergstrand, A., Bergstrand, C.G., Engström, N. & Herrlin, K.M.: Renal histology during treatment with oxazoldine-diones, *Pediatrics*, **30**, 601, 1962.