

## トピックス

## II. 一次性ネフローゼ症候群の病態・診断・治療

## 1. 微小変化型ネフローゼ症候群

西 慎一

## 要 旨

微小変化型ネフローゼ症候群は、原発性糸球体腎炎の一つである。好発年齢は小児と若年者であるが、高齢者においても発症が認められる。ステロイド薬に対する初期反応性は良好である。しかし、再発率が高い点が問題であり、頻回再発型、ステロイド依存性の症例もある。通常、腎機能低下はみられないが、低蛋白血症が顕著であると循環血漿量が低下しているため急性腎不全を呈する場合もある。

〔日内会誌 98：1010～1015, 2009〕

**Key words**：ネフリン，副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制薬

## 1. 概念

微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome：MCNS) は、原発性糸球体腎炎の一つである。微小変化型の名の由来は、腎生検の光学顕微鏡所見において、糸球体に組織学的異常が認められないことから名付けられた。別名nil diseaseとも呼ばれる。Nilとは皆無という意味である。また、MCNSでは、尿細管上皮は蛋白再吸収により脂質滴を含む空胞化変性を呈する。そのため、lipoid nephrosisとも呼ばれる。

## 2. 疫学

MCNSは、小児原発性ネフローゼ症候群では最も頻度が高い疾患であり約80%を占め<sup>1)</sup>、3～6歳未満に発症ピークがある。成人でも、原発性ネフローゼ症候群の第一位であり約40%を占め

る。高齢者ネフローゼ症候群においては、膜性腎症に続いて第二位を占め、20%程度の頻度で認められる<sup>2)</sup>。

## 3. 病態

## 1) 糸球体透過性亢進因子

MCNSの発症機序に関しては、当初は、患者リンパ球から産生される糸球体透過性亢進因子が原因であると提唱されてきた。1974年に、Shalhoubが仮説を発表したのが最初である<sup>3)</sup>。彼は、MCNSがリンパ球異常を示す麻疹、ホジキン病などの疾患に伴い発症すること、ステロイド薬や免疫抑制薬でネフローゼ症候群が寛解する性格を有することから、血中に存在するchemical mediatorが疾患を惹起しているのではないかと推測した。その後、様々な因子がこの糸球体透過性亢進因子の候補として検討されてきた。

糸球体透過性亢進因子としては、T細胞から産生されるvascular permeability factor (VPF)、あるいはglomerular permeability factor (GPF)

にし しんいち：新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

表 1. 糸球体透過性亢進因子の特徴

- 
1. MCNS 患者のリンパ球培養上清に存在する.
  2. MCNS 患者の血清, 血漿, 尿中にも存在する.
  3. 動物への静注により蛋白尿を惹起可能である.
  4. 陽性荷電物質の性格を帯びている.
  5. インターロイキン, ケモカインであるかこれに近い物質の可能性がある.
  6. 分子量は 160 kD 以下程度と考えられる.
- 

の存在がその候補因子として考えられてきた.

実験的に *in vitro* の条件下で培養された MCNS 患者の T 細胞から得られた培養上清をラットなどの動物に静脈注射すると, これらの動物が蛋白尿を呈する現象が確認される. また, このような因子は, シクロスポリンなどの免疫抑制薬の使用により産生が抑制される.

MCNS 患者の T 細胞ハイブリドーマの培養上清から, 分子量 60~160 kD の分子サイズの物質が GPF ではないかとする推測もある. GPF は, リンパ球から産生されるインターロイキン, TNF $\alpha$  などとは異なる物質と考えられるが, 正確な同定には至っていない. また, 糸球体透過性亢進因子は, 糸球体基底膜の陰性荷電物質を減少させる因子であることも指摘されている. 陽性荷電物質が血漿, 尿に存在することが実験的に確認され, 分子量 120 kD 以上の物質ではないかとの推測もある.

その他, vascular endothelial growth factor (VEGF) あるいはインターロイキン 8, 12, 15, 18 などが糸球体透過性亢進因子である可能性を指摘する研究結果も報告された. しかし, これらに反論するデータも出されている. 従って, 現在までに確実に糸球体透過性亢進因子であると断定された物質は残念ながらないのが現状である. 表 1 に糸球体透過性亢進因子の性格をまとめた.

## 2) 蛋白尿出現の機序

糸球体足細胞の足突起間にあるスリット膜と糸球体基底膜構造の二つが糸球体における蛋白透過性を制御するバリアー機構と考えられてい

る. 以前は, 糸球体基底膜構造の中に存在するサイズバリアーとチャージバリアーが主たる障壁となっていると考えられていた. 糸球体基底膜は IV 型コラーゲン, ラミニン, ファイブロネクチン, プロテオグリカンなどの基底膜構成成分により形成されている. この内, IV 型コラーゲンが基本成分であり, この非可視型コラーゲンが立体的に重合し, 3 nm 程度のメッシュ状細孔を形成しサイズバリアーとして働いていると推測されている<sup>4)</sup>. また, プロテオグリカンは側鎖に含有する多糖体構造により強力な陰性荷電を帯びているため, 強力な陰性荷電を糸球体基底膜に与える. 血中のアルブミンも陰性に荷電しており, 糸球体基底膜の陰性荷電が電氣的反発によるチャージバリアーとして働き, 糸球体からアルブミン漏出を食い止めることになる. MCNS では, この糸球体基底膜内にあるサイズバリアーとチャージバリアーが障害を受け, アルブミンを主体とする蛋白尿が出現すると考えられてきた.

1990 年代の後半から, スリット膜構造の分子生物学的解明が詳細になされるようになり, ネフリンと呼ばれる蛋白が重要な鍵を握っていることが突き止められた<sup>5)</sup>. ネフリンは, フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の症例で遺伝的異常が認められる蛋白で, ネフリンの減少からスリット膜構造が異常を呈する. NPHS1 がその責任遺伝子であることも突き止められている<sup>6)</sup>. 後天的疾患である MCNS でも, ネフリン蛋白の減少が認められることが報告されており, スリット膜構造の異常が MCNS の原因に寄与していることが指摘されるようになった. しかし, その一方で, 明らかなネフリンの減少が認められないとする報告もある. このような結果の差は, ネフリンの遺伝子レベルあるいは蛋白レベルの検出方法が研究により異なることにも起因していると思われる.

以上の結果を鑑みると, 従来のサイズバリアー・チャージバリアー説とスリット膜説のどちらが MCNS の病態の主体を占めているいかはいま

表 2. 微小変化型ネフローゼ症候群を合併する疾患

感染症	細菌感染, ウイルス感染, 寄生虫
アレルギー疾患	花粉症, 食物アレルギー, 虫刺され (蜂, アブなど) 植物性アレルギー, アトピー性皮膚炎
腫瘍	胃癌, 肺がん, 大腸がん, 悪性リンパ腫, 白血病
薬剤	非ステロイド系消炎鎮痛剤, インターフェロン, 抗生物質 抗リウマチ薬
自己免疫性疾患	全身性エリテマトーデス, 関節リウマチ, Sjögren 症候群

だ議論が残るところと思われる。

### 3) 新たな病因論

最近, ネフローゼ症候群に関する注目すべき新たな理論が登場している。Russoらは<sup>7)</sup>, 特殊な測定法を駆使し, 正常状態でも糸球体からはネフローゼ症候群レベルの蛋白が漏出している事実があることを指摘している。彼らの測定法によると, 従来考えられていた量と比較し, 50倍以上のアルブミンが漏出していることになる。ただし, 正常状態では, 尿細管によるアルブミン再吸収があり, この漏出と再吸収のバランスにより尿蛋白が僅かにしか検出されない。しかし, ネフローゼ症候群になると, 尿細管からの再吸収が低下するために顕著な尿蛋白量が検出されるとする考えである。従来の糸球体透過性亢進説を覆す新しい考え方である。

## 4. 臨床像

ほとんどの症例が, 2~3週間程度の期間にネフローゼ症候群の症状が顕性化する急性発症型を呈する。従って, 臨床的には急性腎炎症候群, 急速進行性腎炎症候群と判断されることも多い。先行感染, 虫刺され, アレルギー疾患などに引き続き発症するケースも一部に認められる。薬剤, 悪性腫瘍, 自己免疫性疾患などに続発する場合もある。表2にMCNSを合併する疾患をまとめた。

臨床症状としては, 倦怠感, 食欲不振, 顔面や下肢浮腫などの自覚症状が認められる。浮腫が強い場合は体重増加も顕著であり, 高血圧,

肺うっ血を呈する症例もある。発熱などの炎症症状を呈する症例はまず認められない。

検尿所見の特徴は, ネフローゼレベルの蛋白尿はあるが, 血尿が認められない点である。あっても軽微な顕微鏡的血尿にとどまる。トランスフェリンクリアランスとIgGクリアランスの比であるselectivity indexは, 0.1~0.2以下の高選択性を示す。その他の臨床検査では, 総蛋白低下, 血清アルブミン低下, 高コレステロール血症, 高中性脂肪血症などネフローゼ症候群に特徴的な所見が認められる。血清学的検査では, 免疫グロブリンの低下が観察される。ただし, IgEが上昇する症例がある。虫刺され, アレルギー疾患などに続発した場合には特にこの傾向がみられる。補体, 自己抗体などには異常は認められない。炎症反応は通常陰性である。フィブリノーゲン, Dダイマーは増加し凝固亢進状態を示す。

80~90%の症例の血清クレアチニン値, クレアチンクリアランスは正常範囲にとどまる。しかし, 一部の症例では, 急性腎不全に相当する急速な腎機能低下と尿量減少がみられる。時に, 急性腎不全の経過をとり透析療法が必要な症例もみられる。その他, 心不全, 肺うっ血, 肝機能低下, 急性膵炎など, 低蛋白血症に伴う組織浮腫, 循環血液量低下による臓器障害が認められる。また, 組織浮腫, 凝固亢進状態から血栓症を呈する症例も観察される。

MCNSは, 頻度は少ないが無治療で自然寛解する症例が一部に認められる。大部分は副腎ステロイド薬などによる薬物治療が必要である。治

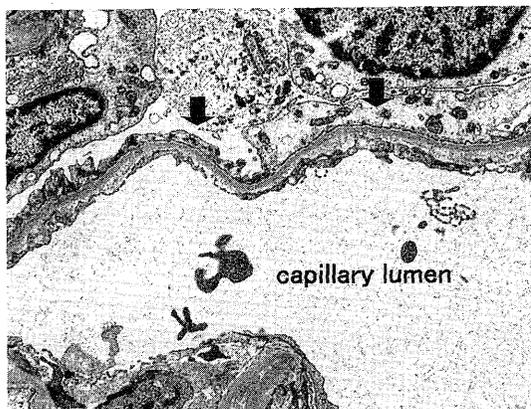


図. 足細胞の足突起癒合所見(↓).  
Capillary lumen: 糸球体毛細血管腔.

療反応性は総じて良好であり、1～3週間程度の期間に約80～90%の症例が完全寛解に至る。しかし、ステロイド減量中あるいは中止後に30～50%の症例が再発を示す。20～30%の症例は頻回再発、ステロイド依存型の臨床形態をとる。10%程度の症例はステロイド抵抗性を示す。

## 5. 病理診断

最終診断には、経皮的針腎生検が必要である。光学顕微鏡で観察される糸球体には著変はなく、いわゆる微小変化(minor glomerular abnormalities)所見が観察される。尿細管間質に関しては、ネフローゼ症候群に関連する所見として、尿細管上皮細胞の腫大、空胞変性が認められる。尿細管上皮細胞内には、蛋白吸収顆粒あるいは脂質蓄積による空胞変性が観察される。間質には浮腫が認められる。蛍光抗体法では免疫グロブリンあるいは補体の病的沈着は認められない。電子顕微鏡では、糸球体足細胞の広範な足突起癒合所見が認められる(図)。足細胞は、正常状態では足突起と呼ばれる細胞突起を多数出して糸球体基底膜に接着している。ネフローゼ状態になると足突起が失われ、尿細管腔に面している細胞表面から微絨毛(microvilli)と呼ばれる微小な細胞膜の突起が出現する。

## 6. 鑑別診断

鑑別診断としては、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、管内性増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎など、ネフローゼ症候群を呈する疾患が挙げられる。FSGSの場合、血尿が陽性、selectivity indexが低選択性(0.3以上)であることがポイントである。また、ステロイド薬の反応性が悪い場合もFSGSである可能性が高い。膜性腎症は、発症形式が緩徐であり、やはりselectivity indexが低選択性である。膜性増殖性糸球体腎炎、管内性増殖性糸球体腎炎の場合は、低補体血症が鑑別のポイントとなる。半月体形成性糸球体腎炎では抗好中球細胞質抗体(ANCA)、抗GBM抗体の上昇が鑑別に有用である。

病理学的な鑑別診断としては、巣状分節性糸球体硬化症が挙げられる。一部の糸球体に分節性硬化が観察できれば確定できるが、腎生検サンプル内に分節性硬化がある糸球体がない場合は、鑑別はなかなか難しい。光学顕微鏡用切片を多数作成し、観察糸球体数を増やして慎重に鑑別する必要がある。蛍光抗体法では、分節性硬化病変に一致してIgMのメサンギウム領域への沈着が認められる。分節性硬化病変のない糸球体にもIgMの沈着が認められる場合がある。抗 $\alpha$ smooth muscle actin抗体を用いた免疫染色を行うと、巣状分節性糸球体硬化症の微小変化所見の糸球体では、メサンギウム領域に陽性所見がみられ、鑑別につながるという報告もある。電子顕微鏡所見では、巣状分節性糸球体硬化症の場合も糸球体足細胞の足突起癒合所見が特徴であるが、症例により足細胞の糸球体基底膜からの剝離所見が観察される。

## 7. 治療

### 1) ステロイド薬と免疫抑制薬

MCNSの治療の基本は、副腎皮質ステロイド薬(ステロイド薬)の使用である。通常は内服ステロイド薬を使用する。初回使用量は、プレドニゾンで0.6~1.2mg/kg体重と症例または施設により異なる。使用開始後、1~3週程度で尿蛋白は減少し完全寛解(尿蛋白量正常範囲)に至る。ステロイド薬の急速な減量は再発を誘発する。一定の減量方法は確立されていないが、初期量を2~4週使用後は、5~10mgずつ2~4週間隔で減量していく。

初期治療としてステロイド薬のパルス療法を選択することもある。ステロイドパルス療法は内服ステロイド療法より尿蛋白の減少速度の点では優れているが、その他の点において勝るといふエビデンスはない。このような比較は1980年代に行われているが、その後は、あまり論文化されたデータは少ない。

むしろ、経口ステロイド薬による治療によっても、反応性のよいMCNSは寛解に入るので最近では、経口ステロイド薬による治療が主体と思われる。ただし、パルス療法後に速やかに低容量の経口ステロイド薬に移行することで、ステロイド薬の副作用を減じることが一つの利点とする考え方もある。ただし、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性などの難治例では、セカンドラインの治療にステロイドパルス療法が選択されることがある。

ステロイド薬の連日投与と隔日投与の比較も議論されている。最近の成人MCNSに関する論文では、65例の連日投与群と23例の隔日投与群を比較し、寛解到達日時、再発率などには有意差がなかったとするまとめが発表されている。

過去の小児および成人のMCNSの無作為比較試験(RCT)をまとめた論文では<sup>9)</sup>、経口ステロイド薬と他の薬剤の治療効果、メチルプレドニゾ

ロンパルス療法と経口ステロイド薬の治療効果、このどちらにおいても初回効果において有意差はなかったとしている。そして、残念ながらステロイド依存性あるいはステロイド抵抗性の成人MCNSに対する代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬に関するRCTはなかったとしている。

近年においては、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性の症例に対しては、代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬を使用することが一般的である。日本では、保険適応のあるミゾリビンとシクロスポリンが二次選択薬として使用される。

ミゾリビンは日本で開発された代謝拮抗薬で、前向き比較試験などの成績はないが、有効性が治験段階から報告されていた。副作用としての骨髄抑制、肝機能障害などは比較的少なく、150mg/日の内服で加療する。高尿酸血症が急速にみられることがあり、注意が必要である。

シクロスポリンの有効性は高く、難治例を対象とした場合でも、少量ステロイド薬に5mg/kgのシクロスポリンを併用し、8カ月間の使用で80%以上の寛解効果があると報告されている<sup>9)</sup>。しかし、薬剤中止後の再発率が高いことが問題として指摘されている。同じ報告で、治療開始10カ月後、つまり、シクロスポリン中止後2カ月たらずで累積再発率が68%に上がることが記載されている。寛解状態を保つためには、シクロスポリンの長期的使用が必要かもしれない。しかし、慢性腎毒性がある薬剤で、腎内血管の硝子化と線維化を促進する場合がある。最近では、海外で同じカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの有用性も報告されている。

日本では、性腺機能低下、催腫瘍性の観点から最近では使用されなくなったが、代謝拮抗薬であるシクロフォスファミド、アザチオプリンの有効性の報告が昔からある。シクロフォスファミドは、小児例95例のステロイド依存性、ステロイド抵抗性症例の後ろ向き研究で、35%の症例で再発を防止できたが、最終的に25%の症例

では再発を阻止できなかったとする報告がある。シクロフォスファミドで寛解に至らなかった症例は、その後治療薬がシクロスポリンにコンバートされたが、寛解に至った症例はわずか3%であり、セカンドラインのシクロフォスファミド抵抗例はその後の治療反応性が悪いことが指摘されている。

シクロフォスファミドのパルス療法の有効性を検討した報告もある。小児MCNSが対象であるが、これらの報告では、パルス療法を続けている6カ月間は寛解率約50%を維持できるが、その後、パルス療法を中止すると、徐々に再発率が上昇することが指摘されている。

小児の治療抵抗性NSを対象としている新しい論文では、シクロフォスファミドのパルス療法と経口ステロイド薬の併用群、静注デキサメサゾンと経口シクロフォスファミドの併用群、この2群間でRCTが行われている。その内容によると、両群に治療効果の差はなかったとしている。

海外では、ミコフェノール酸モフェティル(MMF)の有効性も検討されている。Zhaoらの検討では<sup>10)</sup>、19例を対象として60%に寛解状態を得ることができたとしている。また、小児においても良好な成績が報告されている。また、レバミゾールの治療効果も報告されている。

## 2) その他の薬剤

ネフローゼ症候群の合併症、治療薬の副作用を軽減する目的で使用させる薬剤もある。浮腫が顕著である場合は、フロセミドなどの利尿薬を使用する。利尿薬は低アルブミン血症があると効果が減弱する。内服で効果が少ない場合は、静注でピーク値を上げる必要がある。高脂血症に対しては、スタチン製剤を使用する。LDLの増加はシクロスポリンの効果を減少させるとも言われる。しかし、同薬と併用する場合は、

薬剤の血中濃度上昇、横紋筋融解症の発症に注意が必要である。ネフローゼ症候群の患者は過凝固状態があることから、特にステロイド薬の大量使用の場合は、血栓症予防のために、ワルファリンなどの抗凝固薬、ジピリダモール、塩酸ジラセブなどの抗血小板薬を使用する。

ネフローゼ症候群である場合は、入院安静と食事療法を遵守する必要がある。尿蛋白量が多く浮腫がある場合は、減塩と低蛋白食を実施する。長期臥床の場合は、特に血栓症が起りやすいので、弾性ストッキングの着用も望まれる。

## 文 献

- 1) 高橋和浩, 服部元史: 微小変型ネフローゼ症候群(小児). 腎と透析 61(増刊号): 229-232, 2006.
- 2) 上野光博, 他: 微小変型ネフローゼ症候群(成人). 腎と透析 61(増刊号): 226-228, 2006.
- 3) Shalhoub JR: Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 2 (7880): 556-560, 1974.
- 4) Abrahamson DR: Structure and development of the glomerular capillary wall and basement membrane. *Am J Physiol* 253: F783-794, 1987.
- 5) Kestilä M, et al: Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1: 575-582, 1998.
- 6) Lenkkeri U, et al: Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the finnish type (NPHS1) and characterization of mutations. *Am J Hum Genet* 64:51-61, 1999.
- 7) Russo LM, et al: The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 71: 504-513, 2007.
- 8) Palmer SC, et al: Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD001537, 2008.
- 9) Lee HY, et al: The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 43: 375-381, 1995.
- 10) Zhao M, et al: Clinical observations of mycophenolate mofetil therapy in refractory primary nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 8: 105-109, 2003.