

二次性ネフローゼ症候群の変遷

上野 光博 下条 文武

Key words：ネフローゼ症候群，二次性疾患，糖尿病性腎症，高齢者

はじめに

ネフローゼ症候群（以下，NS）は，高度蛋白尿，低蛋白血症，浮腫および高脂血症を主徴とする症候群である。小児期から成人まで比較的良好とみられる腎障害であり，しばしば血尿，腎機能低下，高血圧などの種々の合併症を伴う。また原発性でなく，二次性の場合，特有の臨床症状や検査所見もさらに加わり，複雑になってくる。一方，蛋白尿は，これまで単に腎障害，特に糸球体障害の臨床的指標として考えられてきたが，最近では尿蛋白の程度がその腎障害の予後と深く関連することが明らかになってきている。そのため，現在腎機能が保たれていても，NSが持続すれば腎機能が低下し，腎不全に進行する可能性が高いといえる。逆にいえば，自然にあるいは何らかの治療的介入により，NSを離脱し，蛋白尿が減少あるいは消失すれば予後が良好になることが予想される。また，腎機能が低下していても必ずしも不可逆性とは限らず，腎の高度な萎縮がなければ治療によって改善する可能性がある。二次性NSに関して，最近の変遷を中心に述べたい。

1. 二次性ネフローゼ症候群の原因疾患，頻度と年代別変遷

二次性NSの原因疾患は，表1に示す通り，多彩である。過去50年間の当教室のNSの腎生検例は1,529例あり，457例（30.5%）が二次性疾患を合併していた。その主な疾患の内訳は，糖尿病165例（36.1%），全身性エリテマトーデス（SLE）70例（15.3%），関節リウマチ59例（12.9%），アミロイドーシス54例（11.8%），クリオグロブリン血症21例（4.6%），Henoch-Schönlein紫斑病9例（2.0%），多発性骨髄腫9例（2.0%），妊娠高血圧症候群8例（1.8%）などである（表2）。年代別に二次性疾患の年齢層の割合を調べると，二次性NSを示す疾患の腎生検数が増加傾向を示している（表2）。年齢分布をみると，40歳以降の患者の割合が徐々に増加し，最近では90%以上を占めている（図）。特に60歳以上の高齢者が半分を占めたことは注目すべき点である。腎生検が超音波ガイド下でスプリング式穿刺装置（バイオプシーガン）を用いた方法に進歩し，以前よりも安全に施行できるようになったことも一因であろうが，高齢化と糖尿病患者の増加が関係しているものと考えられる。

表 1. 二次性ネフローゼ症候群の原因疾患

| | |
|---|---|
| <p>1. 感染症 細菌性：溶連菌，梅毒，ハンセン病，シャント腎炎 ウイルス：B型肝炎，C型肝炎，サイトメガロウイルス，伝染性単核球症，水痘 その他：マラリア，トキソプラズマ，シストソーマ，フィラリア</p> <p>2. 悪性腫瘍 固形癌：肺癌，結腸癌，胃癌，乳癌 白血病・リンパ腫：Hodgkin病 移植後 GVH 反応</p> <p>3. 薬剤 非ステロイド性消炎鎮痛薬，水銀，金製剤，ペニシラミン，プシラミン，ヘロイン，プロベネシド，カプトリル，リチウム，インターフェロンなど</p> | <p>4. 全身性疾患 全身性エリテマトーデス，Henoch-Schönlein 紫斑病，アミロイドーシス，サルコイドーシス，高安病，Goodpasture 症候群，顕微鏡的多発動脈炎，Sjögren 症候群，クリオグロブリン血症など</p> <p>5. アレルギー反応 虫刺症，花粉など</p> <p>6. 代謝性疾患 糖尿病，粘液水腫</p> <p>7. 遺伝性・家族性疾患 Alport 症候群，Fabry 病，先天性ネフローゼ症候群，Nail-patella 症候群など</p> <p>8. その他 妊娠高血圧症候群，慢性拒絶反応，悪性高血圧，腎動脈狭窄，腎静脈・下大静脈血栓症など</p> |
|---|---|

表 2. 主な二次性ネフローゼ症候群の年代別変遷

| 年代 | DM (DN) (n = 165) | SLE (n = 70) | RA (n = 59) | Amyloidosis (n = 54) | Cryoglobulin- emia (n = 21) | HSPG (n = 9) | myeloma (n = 9) | PIH (n = 8) |
|-----------|----------------------|-----------------|----------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------|----------------|
| 1970～1974 | 1 (0) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ～1979 | 3 (1) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ～1984 | 5 (3) | 2 | 6 | 6 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| ～1989 | 18 (10) | 17 | 9 | 7 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ～1994 | 39 (23) | 19 | 10 | 11 | 4 | 1 | 3 | 3 |
| ～1999 | 53 (24) | 19 | 20 | 18 | 7 | 2 | 4 | 2 |
| ～2004 | 46 (19) | 12 | 14 | 10 | 9 | 5 | 1 | 1 |

(新潟大学第二内科 腎生検，1954～2004年，一部重複あり)

(DM：糖尿病，DN：糖尿病性腎症，SLE：全身性エリテマトーデス，RA：関節リウマチ，Amyloidosis：アミロイドーシス，Cryoglobulinemia；クリオグロブリン血症，HSPG：紫斑病性腎炎，myeloma；多発性骨髄腫，PIH；妊娠高血圧症候群)

2. 二次性ネフローゼ症候群を示す主な疾患

1) 糖尿病性腎症

糖尿病患者にみるNSは，全て糖尿病性腎症（以下，腎症）というわけではない。先に示した糖尿病 165 例中 80 例（17.5%）は組織学的に腎症であったが，残り 85 例（18.6%）は膜性腎症や微小変化型ネフローゼ症候群などの非糖尿病性腎障害であった（表 2）。これらは免疫抑制療法によって改善する可能性がある疾患であり，正確には二次性NSには該当しないため，本来除

くべきであろう。糖尿病患者では，一般に腎症が疑われる場合腎生検は行われなかったことを考慮すると，実際にはもっと腎症症例が多いと考えられる。腎症は年々増加し，1998 年以降，慢性糸球体腎炎に代り，新規透析導入原因の 1 位を占めている。腎症によりNSを呈した場合，予後不良であり，不可逆性と考えられてきた。しかし最近，厳格な血圧管理，ACE阻害薬の使用，集学的治療により，腎機能が保たれ，蛋白尿が減少した症例が報告されている¹⁾。血圧は，日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインでは，NS患者では 125/75mmHg未満としている。米国糖尿病学会（ADA）の勧告（2002 年）と米国高血

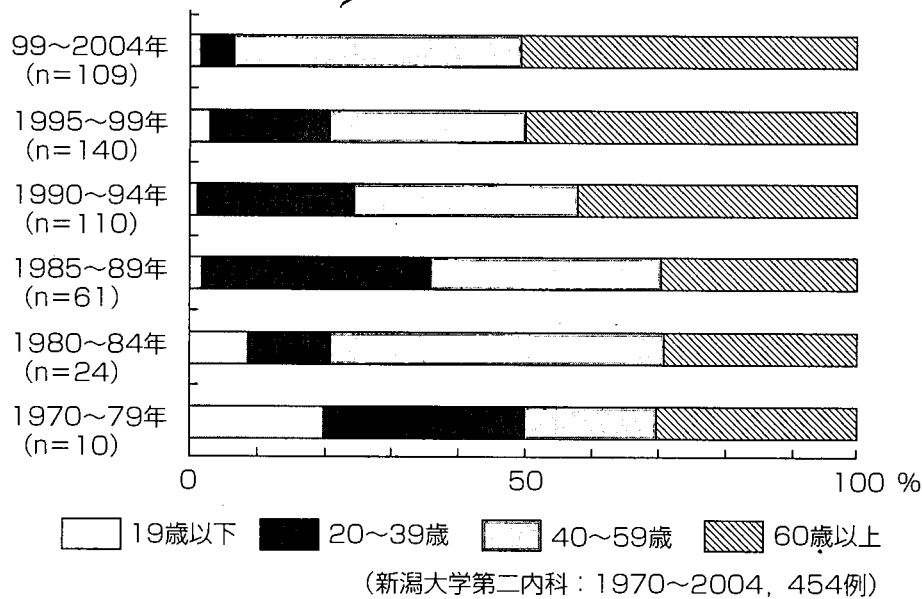


図. 二次性ネフローゼ症候群の年代別の腎生検年齢の変遷

圧合同委員会第7次報告(JNC-VII)では130/80 mmHg未満と設定されている。とりわけACE阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)は推奨されてきている。

2) 膠原病, 血管炎

ループス腎炎は, 最も高頻度なSLEの合併症であり, 予後を規定する重要な因子の一つである。全経過を通しておよそ半分の症例がNSを呈する。尿蛋白の程度や予後は腎組織とよく対応するが, 従来のWHO分類は曖昧なところがあり, 診断者によってしばしば分類診断が異なった。最近, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society: ISN/RPS分類²⁾として改定された。詳細は, 後述される論文を参考にしてほしい。この分類によって予後が推定されることが最近報告された³⁾。NSとなる症例はIV, V型に多いが, 最善の治療法を確立するためにさらに活動性病変や慢性病変を詳しく評価し, 臨床病理学的研究を行う必要がある。

関節リウマチに伴うNSは, 従来金製剤, SH-基剤(ブシラミン, D-ペニシラミン)などの薬剤性と思われる膜性腎症(当科; 61%)が多かった。最近, 長期の症例が増加するにつれて, AA型アミロイドーシスが増加している(当科;

14%)。予後不良な疾患であり, 本症の活動性を十分にコントロールするとともに今後早期診断・治療が求められる。

紫斑病性腎炎は, 一般に小児に多く, 高度尿蛋白と半月体形成率が高い場合に腎不全へ進展する危険性が高い。成人でも最近, 腎障害発症時の尿蛋白や腎機能障害の程度, 完全硬化糸球体率, 半月体形成率が予後と関連することが報告された⁴⁾。最近の当科の成績でも尿蛋白2g/日以上が予後不良因子であった。

3) アミロイドーシス

AL型のアミロイドーシスは約半数で多発性骨髄腫を合併する。AA型は以前結核などの慢性感染症が多かったが, 現在では大半が関節リウマチに合併したものである。いずれもNSを示すことが多く, 予後も不良である。最近, 原発性AL型に対して, 自己末梢血幹細胞移植を併用したメルファラン大量療法が試みられ, これまでより良好な結果が得られている⁵⁾。

4) クリオグロブリン血症

クリオグロブリン血症(以下, CG)は, 従来本態性と考えられてきたCG血症の約80~90%がC型肝炎ウイルス感染であることがわかり⁶⁾, C型肝炎ウイルス関連腎炎として考えられ, 注目

されるようになった。CGに伴う腎症では約20%がNSを示す。多くの症例は補体の低下と腎病理所見で膜性増殖性糸球体腎炎様の変化を認める。C型肝炎ウイルス感染の場合にはインターフェロン治療が行われるが、本態性の場合にはステロイド薬や免疫抑制薬が用いられる。クリオフィルトレーションの有効例も報告されている⁷⁾。

おわりに

二次性NSは、今後ますます高齢者で多く認めることになるものと思われる。予後不良な疾患が多いが、NSに伴う血栓症、感染症などの種々の合併症を予防・管理するとともに、腎不全への進行抑制やQOLの改善のために、可能な限り腎生検で病因・病態を正確に把握し、早期に治療方針を立てることが重要であると思われる。

文 献

- 1) 永瀬 亮, 他: 二次性ネフローゼ症候群の治療. 糖尿病性腎症. 内科 94: 102-106, 2004.
- 2) Weening JJ, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. *Kidney Int* 65: 521-530, 2004.
- 3) Yokoyama H, et al: The outcome and a new ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis in Japanese. *Kidney Int* 66: 2382-2388, 2004.
- 4) Pillebout E, et al: Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 13: 1271-1278, 2002.
- 5) Gertz MA, et al: Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 61: 1-9, 2002.
- 6) Agnello V, et al: A role for hepatitis C infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 327: 1940-1945, 1992.
- 7) 和田庸子, 他: ステロイド内服とクリオフィルトレーション併用が奏効した本態性クリオグロブリン血症による急性腎不全の1例. *日腎会誌* 41: 29-33, 1999.