

## 臨床トピックス

# ネフローゼ症候群：診断と治療の進歩

石本卓嗣\*

## はじめに

ネフローゼ症候群は、腎臓のろ過装置である糸球体における毛細血管壁(係蹄壁)の障害による大量の尿蛋白(主としてアルブミン)の漏出と、これに伴う低アルブミン血症や全身の浮腫を特徴とする疾患群である<sup>1)</sup>。成人ネフローゼ症候群の診断は、3.5 g/日以上の多量の尿蛋白と血清アルブミン 3.0 g/dL 以下の低アルブミン血症による。ネフローゼ症候群の主な症状は低アルブミン血症による圧痕性の浮腫であり、早期には眼瞼などの局所浮腫、進行すると両側下腿に拡がり、胸腹水を伴う全身性の浮腫へと拡大する。また、ネフローゼ症候群では血液凝固能が亢進し、血栓症が合併しやすい。また、低タンパク血症に伴う低ガンマグロブリン血症などによる易感染性も生じる。高度の尿蛋白・低アルブミン血症の症例では急性腎障害を呈する例もある。腎予後は持続する尿蛋白の重症度に相関する。高度の尿蛋白が長期間持続すると腎機能が慢性的に低下し、最終的に末期腎不全に至る。

ネフローゼ症候群には、腎臓に疾患が限定され、国の難病に指定されている一次性(原発性・特発性)ネフローゼ症候群と、糖尿病・アミロイドーシ

ス・自己免疫疾患などの全身性疾患に由来する二次性(続発性)ネフローゼ症候群に大別される。一次性ネフローゼ症候群は腎生検による病理診断にて膜性腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体、続いて増殖性糸球体腎炎の病型に分類され、その予後・治療内容・治療反応性が異なる。近年、一次性ネフローゼ症候群の診断および治療において進歩がみられており、診療ガイドラインに沿いつつ最新の知見を紹介する。

## I. 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS ; minimal change nephrotic syndrome)

### 1. MCNS の疾患概念

MCNS は比較的急速に高度の尿蛋白・低アルブミン血症が発症・進行し、急激な体重増加・浮腫を来すことが多い。ステロイド薬に対する治療反応性は良好であるが、高頻度に再発が認められるなど、ステロイド依存性による副作用が主な課題である。これまで MCNS は T 細胞異常が一因と考えられ、またアトピー性皮膚炎や気管支喘息など I 型アレルギーとの関連が指摘されてきたが、近年、後述の B リンパ球を標的としたリツキシマブの有効性が明らかとなったことで B 細胞の関与が示唆され、病因に対する考え方が見直されつつある。

### 2. MCNS の疫学

MCNS は小児ネフローゼ症候群の 7 割を占める疾患であるが、腎臓病総合レジストリー(J-RBR/

—Key words—

ネフローゼ症候群, 微小変化型ネフローゼ症候群, 膜性腎症, 巣状分節性糸球体硬化症

\* Takuji Ishimoto : 愛知医科大学内科学講座 (腎臓・リウマチ膠原病内科) 教授

J-KDR)の統計報告によると、成人一次性ネフローゼの約40%であり、全年齢に発症がみられ、60歳以上の年代でも20%以上を占める<sup>2)</sup>。

### 3. MCNSの予後

MCNSは後述のステロイド薬に対する治療反応性が良好であり、90%以上が初期治療で寛解に至る。一方で、再発率が30~70%と高頻度であることが大きな課題である。再発例においても治療反応性は良好であることが多く、また腎予後は比較的良好であるが、後述の免疫抑制治療に伴う感染症には留意が必要である<sup>1)</sup>。

### 4. MCNSの治療

#### (1)ステロイド薬, シクロスポリン

大量のプロドニゾロン(PSL)にて治療を開始し、寛解後に漸減して1~2年程度を目処に中止するとされているが、明確なエビデンスはない。再発例においては、その重症度によりPSLを初回治療と同量あるいは初回治療より減じた用量に増量・再開して投与する。ステロイド減量や漸減中止に伴う再発率は高頻度であり、頻回再発例(6ヶ月に2回以上再発)・ステロイド依存例(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)において漫然とした長期のステロイド使用を避けるため、シクロスポリンの併用を考慮する。シクロスポリンは血中濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

寛解導入後のステロイド薬の継続期間については、近年、小児特発性ネフローゼ症候群にて推奨されているステロイド薬の8週間治療法(国際法)<sup>3)</sup>に倣い、成人においても短期ステロイド治療(8週間)の有効性が検討された<sup>4)</sup>。1~2年程度漸減しながら継続し中止する従来治療群に比して、8週間の短期治療群は頻回再発の頻度には両群間で有意差は認められず、ステロイド投与量が有意差をもって低減したと報告されている<sup>4)</sup>。成人における短期ステロイド治療については、今後の介入研究による検証が望まれる。

#### (2)リツキシマブ

2014年にわが国より、小児の頻回再発型もしくはステロイド依存型ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの再発抑制効果が示され<sup>5)</sup>、小児期発症の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)にリツキシマブが保険適用となった。その後、成人MCNSの頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す症例に対してもリツキシマブの有効性が報告されており<sup>6)</sup>、現在、本邦において成人期発症のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性)患者に対するリツキシマブの有効性及び安全性を確認する臨床第III相試験(UMIN000041475)が進行中である。リツキシマブの投与期間やリツキシマブ単独治療の可能性については、さらなる知見の蓄積が必要である。

## II. 膜性腎症

### 1. 膜性腎症の疾患概念

膜性腎症は、腎糸球体糸球壁を構成する基底膜の糸球体上皮側に免疫複合体が沈着し糸球体上皮細胞(ポドサイト)を傷害することで多量の蛋白尿を呈する疾患である。膜性腎症の約70%がネフローゼ症候群を呈する。ネフローゼ症候群の有無によらずその発症は比較的緩徐で、慢性に経過する疾患である。膜性腎症にも一次性と、自己免疫性疾患・悪性腫瘍・ブシラミンなどの薬剤・ウイルス肝炎などの感染症による二次性があり、70~80%が一次性、20~30%が二次性である<sup>1)</sup>。

### 2. 一次性膜性腎症の疫学

J-RBRの統計報告によると、一次性膜性腎症は一次性ネフローゼの約37%であり、MCNSと異なり小児期における発症は少なく、40歳以上の中高年に好発する<sup>2)</sup>。

### 3. 一次性膜性腎症の責任抗原

一次性膜性腎症の病因について、近年、責任抗原が相次いで報告されている。今後は責任抗原別の知見の蓄積が期待される。

### (1) ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R)

一次性膜性腎症の責任抗原としてポドサイトに発現する膜蛋白である M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) が同定され、一次性膜性腎症の 70% に PLA2R に対する自己抗体 (IgG4) が検出された一方で、二次性では検出されないことが報告された<sup>7)</sup>。日本人の一次性膜性腎症における PLA2R 抗体陽性率は約 50% と報告されている<sup>8)</sup>。その高い感度と極めて高い特異度から、「エビデンスに基づくネフローゼ診療ガイドライン 2020」において、「ネフローゼ症候群を呈し一次性膜性腎症が疑われる症例において、腎生検の実施が難しい場合には抗 PLA2R 抗体の測定をすることは有用である」とされている<sup>1)</sup>。しかし、本稿執筆時点で一次性膜性腎症の診断における血清抗 PLA2R 抗体測定は保険適用がなされていない。

### (2) トロンボスポンジン 1 型ドメイン含有 7A (THSD7A)

2014 年、第二の責任抗原として、ポドサイトに発現する THSD7A が報告され、PLA2R 抗体陰性の一次性膜性腎症の約 10% が thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) に対する自己抗体 (IgG4) を有することが示された<sup>9)</sup>。THSD7A 陽性膜性腎症には癌合併があることも留意が必要である。

### (3) その他の抗原

2019 年以降、糸球体のレーザーマイクロダイセクションと質量分析技術を用い、Exostosin 1/Exostosin 2 (EXT1/EXT2)、神経表皮成長因子様 1 タンパク質 (neural epidermal growth factor-like 1 protein, NELL-1)、Semaphorin 3B (Sema3B)、Neural cell adhesion molecule 1 (NCAM-1, CD56) の抗原が同定された<sup>10)</sup>。

## 4. 膜性腎症の予後

一次性膜性腎症は 30% で自然寛解するとされるが、腎生存率は 10 年で 90%、15 年で 80%、20 年で 60% であり、高度のネフローゼ症候群が持続する症例における腎予後は必ずしも良好で

はない。

## 5. 膜性腎症の治療

「エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020」では、治療選択肢として補助療法・支持療法、ステロイド薬単独療法、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法が併記されている<sup>1)</sup>。免疫抑制薬はシクロホスファミド・シクロスポリンおよびミゾリビンがネフローゼ症候群に対する保険適用を有し、ガイドラインでも使用が提案されている<sup>1)</sup>。副作用の懸念からシクロスポリンの併用を第一選択とする場合が多い。近年、MCNS と同様にリツキシマブの有効性の報告が数多く示され、腎臓病学の国際的組織 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) のガイドラインにおいてもリツキシマブはネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対する有用な選択肢として推奨されているが<sup>11)</sup>、本邦では保険適用がないことに注意が必要である。

## おわりに

日常診療では、糖尿病性腎症による二次性ネフローゼ症候群を経験することが多い。糖尿病性腎症はステロイド薬が無効であり、また自己免疫疾患やアミロイドーシスについても、今回述べた一次性ネフローゼ症候群とは全く異なる診断・治療が必要となる疾患である。そのため、腎生検による正確な診断による適切かつ副作用の少ない治療や、高齢患者においてしばしば適応が困難となる腎生検に頼らない抗 PLA2R 抗体などの採血検査による診断法は、ネフローゼ症候群患者全体の予後改善につながると考えられる。この解説が日々の診療において遭遇する尿蛋白陽性例や浮腫を認める症例における診療の一助となれば幸いである。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性腎障害に関する調査研究班：エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020. 東京医学社，2020.
- 2) 杉山 齊，他：一般社団法人日本腎臓学会．腎臓病総合レジストリー (J-RBR/J-KDR) 2015 年次報告と経過報告ネフローゼ症候群統計，[https://jsn.or.jp/news/160617\\_kp.pdf](https://jsn.or.jp/news/160617_kp.pdf)
- 3) 難治性疾患政策研究事業「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の確立」：小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2020, 診断と治療社, 2020.
- 4) Ozeki T, Et al : Short-term steroid regimen for adult steroid-sensitive minimal change disease. *Am J Nephrol* 2019 ; 49 : 54-63.
- 5) Iijima K, et al : Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome : a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 384 : 1273-1281.
- 6) Iwabuchi Y, et al : Long-term prognosis of adult patients with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome following rituximab treatment. *Medicine* 2014 ; 93 : e300.
- 7) Beck LH Jr, et al : M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21.
- 8) Akiyama S, et al : Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 653-660.
- 9) Tomas NM, et al : Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2277-2287.
- 10) Pierre R, et al : Advances in membranous nephropathy. *J Clin Med* 2021 ; 10 : 607.
- 11) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group : KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021 ; 100 : S1-S276.